

DIE MECHANISCHE
SPONTANAKTIVITÄT
DER ISOLIERTEN VENA PORTAE
NORMOTONER UND SPONTAN
HYPERTENSIVER RATTEN:
EFFEKTE
VON INKUBATIONSBEDINGUNGEN
UND EINIGEN MIT DEN CALCIUMIONEN
INTERFERIERENDEN PHARMAKA
(SYMPATHO-
UND PARASYMPATHOMIMETIKA
BZW. -LYTIKA)

Barbara Kuhlen



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554823_0003

Aus dem Physiologischen Institut der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. G. ten Bruggencate

Prof. Dr. E. Gerlach

Prof. Dr. K. Thureau

vorgelegt über das

Institut für Physiologie, Physiologische Chemie und
Ernährungsphysiologie der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Geschäftsführender Vorstand: Prof. Dr. H. Zucker

Angefertigt unter der Leitung von Prof. Dr. M. Merkenschlager

DIE MECHANISCHE SPONTANAKTIVITÄT DER ISOLIERTEN VENA PORTAE
NORMOTONER UND SPONTAN HYPERTENSIVER RATTEN:
EFFEKTE VON INKUBATIONSBEDINGUNGEN UND EINIGEN MIT
DEN CALCIUMIONEN INTERFERIERENDEN PHARMAKA
(SYMPATHO- UND PARASYMPATHOMIMETIKA BZW. -LYTIKA)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde

der Tierärztlichen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität München

von

Barbara Kuhlen

aus

Mönchengladbach

München 1985

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. H. Zucker

Referent: Prof. Dr. M. Merckenschlager

Korreferent: Prof. Dr. R. Schulz

Tag der Promotion: 28. Februar 1986

MEINEN ELTERN

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG	1
2. LITERATUR	3
2.1. DIE BEDEUTUNG DER SPONTAN HYPERTENSIVEN RATTE ALS MODELL FÜR DIE PRIMÄRE HYPERTONIE DES MENSCHEN	3
2.2. DIE MORPHOLOGIE DER GLATTEN GEFÄSSMUSKULATUR	4
2.3. DIE SPONTANAKTIVITÄT DER VENA PORTAE NORMOTONER UND SPONTAN HYPERTENSIVER RATTEN	9
2.4. DAS MEMBRANPOTENTIAL	10
2.5. DAS AKTIONSPOTENTIAL	12
2.6. DER KONTRAKTIONSMECHANISMUS	12
2.7. DER RELAXATIONSMECHANISMUS	16
2.8. DER EINFLUSS DER TEMPERATUR AUF DIE MECHANISCHE AKTIVITÄT DER GLATTEN GEFÄSSMUSKULATUR	18
2.9. DIE WIRKUNG DER KATECHOLAMINE UND IHRER BLOCKER AUF DIE GLATTE MUSKULATUR DER GEFÄSSE	20
2.10. DIE WIRKUNG DER PARASYMPATHOMIMETIKA, SPEZIELL DIE DES ACETYLCHOLINS AUF DIE GLATTE MUSKULATUR DER GEFÄSSE	27
3. MATERIAL UND METHODIK	30
3.1. PRÄPARATION	30
3.2. MESSANORDNUNG ZUR ISOMETRISCHEN KRAFTAUFNahme	31
3.3. LÖSUNGEN	32
3.4. SUBSTANZEN	33
3.5. DARSTELLUNG UND AUSWERTUNG DER VERSUCHS- ERGEBNISSE	34

	Seite
4. ERGEBNISSE	36
4.1. DIE SPONTANAKTIVITÄT DER ISOLIERTEN V.PORTAE NORMOTONER UND SPONTAN HYPERTENSIVER RATTEN	36
4.1.1. In normaler KREBS-Lösung	36
4.1.2. Das Spontanaktivitätsverhalten der isolierten V.portae nor- motoner und spontan hypertensiver Ratten in Abhängigkeit von der Temperatur des Inkubationsmediums	39
4.2. DER EFFEKT UNTERSCHIEDLICHER EXTRAZELLULÄRER CALCIUM-KONZENTRATIONEN AUF DIE DURCH NORADRE- NALIN ($10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) BZW. KALIUMCHLORID ($59 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$) INDUZIERTEN KONTRAKTIONEN DER V.PORTAE	45
4.3. DER EFFEKT UNTERSCHIEDLICHER KATECHOLAMINE AUF DIE SPONTANAKTIVITÄT DER ISOLIERTEN V.PORTAE NORMOTONER UND SPONTAN HYPERTENSIVER RATTEN SOWIE DESSEN BEEINFLUSSBARKEIT DURCH PHENTOLAMIN	54
4.3.1. Der Effekt von Noradrenalin auf die Spontakaktivität der V. portae	54
4.3.1.1. Der Effekt von Phentolamin in Anwesenheit von Noradre- nalin	55
4.3.2. Der Effekt steigender Adrenalin-Konzentrationen auf die Spontanaktivität der V.portae	55
4.3.2.1. Der Effekt von Phentolamin in Anwesenheit von Adrenalin	57
4.3.3. Der Effekt von Orciprenalin auf die Spontanaktivität der V. portae	57
4.3.3.1. Die Beeinflussung des Orciprenalineffektes auf die Spon- tanaktivität durch Phentolamin	58
4.3.4. Der Effekt von Dopamin auf die Spontanaktivität der V. portae	59

	Seite
4.3.4.1. Die Beeinflussung der Dopamin-Wirkung auf die Spontanaktivität der Pfortader durch Phentolamin	60
4.3.5. Der Effekt von Dobutamin auf die Spontanaktivität der V. portae	60
4.3.5.1. Die Wirkung von Phentolamin in Anwesenheit von Dobutamin	61
4.5. DER EFFEKT UNTERSCHIEDLICHER ALPHAREZEPTOREN-BLOCKER AUF DIE MECHANISCHE SPONTANAKTIVITÄT DER ISOLIERTEN V.PORTAE NORMOTONER UND SPONTAN HYPERTENSIVER RATTEN UND DESSEN BEEINFLUSSBARKEIT DURCH NORADRENALIN BZW. ADRENALIN	91
4.5.1. Der Effekt einer α_1 -Rezeptorenblockade durch Prazosin auf die Spontanaktivität der Pfortader	91
4.5.1.1. Der Effekt von Noradrenalin auf die Spontanaktivität bei Anwesenheit von Prazosin	92
4.5.1.2. Der Effekt von Adrenalin auf die Spontanaktivität der V. portae bei Anwesenheit von Prazosin	93
4.5.2. Der Effekt des α_2 -Rezeptorenblockers Yohimbin auf die Spontanaktivität der isolierten V. portae	93
4.5.2.1. Der Effekt einer Noradrenalin-Applikation bei Anwesenheit von Yohimbin	94
4.5.2.2. Der Effekt einer Adrenalin-Applikation bei Anwesenheit von Yohimbin	95
4.5.3. Der Effekt von Phentolamin auf die Spontanaktivität der isolierten Pfortader	96
4.5.3.1. Der Effekt von Noradrenalin in Anwesenheit von Phentolamin	97
4.5.3.2. Der Effekt von Adrenalin in Anwesenheit von Phentolamin	97
4.6. DER EFFEKT EINIGER PARASYMPATHOMIMETIKA AUF DIE SPONTANAKTIVITÄT DER ISOLIERTEN V.PORTAE UND DESSEN BEEINFLUSSUNG DURCH DAS PARASYMPATHOLYTIKUM ATROPIN	131

4.6.1.	Der Effekt von Acetylcholin auf die Spontanaktivität der V. portae	131
4.6.1.1.	Die Beeinflussung des Acetylcholineffektes auf die Spontanaktivität durch Atropin	132
4.6.2.	Der Effekt von Carbachol auf die Spontanaktivität der V. portae	132
4.6.2.1.	Die Beeinflussung des Carbacholeffektes auf die Spontanaktivität durch Atropin	133
4.7.	DER EFFEKT EINES PARASYMPATHOLYTIKUMS AUF DIE SPONTANAKTIVITÄT DER ISOLIERTEN V.PORTAE NORMO- UND SPONTAN HYPERTENSIVER RATTEN	133
4.7.1.	Der Effekt von Atropin auf die Spontanaktivität	133
4.7.1.1.	Die Beeinflussung des Atropineffektes auf die Spontanaktivität durch Atropin	134
5.	DISKUSSION	149
6.	ZUSAMMENFASSUNG	163
	SUMMARY	167
7.	LITERATURVERZEICHNIS	170

1. EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG

Der genetisch bedingte Bluthochdruck stellt einen Problemkreis der Medizin dar, dessen Ursachen noch weitgehend ungeklärt sind.

Vor allem bedarf es noch einer genauen Klärung der Interaktionen von Blutdruck, Nervensystem, renalen Faktoren und des Renin-Angiotensin-Systems. Auch die Rolle der Prostaglandine, der Kallikreine und des Vasopressins ist noch nicht hinlänglich untersucht (176).

Neuerdings werden auch Autoimmunprozesse als mögliche Ursache der Hypertonie diskutiert (141).

Der Bluthochdruck in seiner manifestierten Form ist charakterisiert durch einen erhöhten peripheren Widerstand bei normaler Auswurfleistung des Herzens. Dabei sind die venösen Gefäße, die während der Hypertonie wie die Arterien adrenergen und strukturellen Veränderungen unterworfen sind, sowohl am totalen peripheren Widerstand als auch am Ausmaß der gesamten venösen Kapazität beteiligt. Die Folge ist ein linksatrialer Druckanstieg am Herzen sowie eine sekundäre Erhöhung des Arteriendruckes (254).

Zur eingehenden Untersuchung der Bluthochdruckerkrankung bedient man sich heute unter anderem in großem Umfang eines Tiermodells: der spontan hypertensiven Ratte (SHR).

Die Vena portae stellt den Prototyp eines Gefäßmuskels mit Spontanaktivität dar, einer Eigenschaft, die auch bei kleinen präkapillären Sphinkteren und Widerstandsgefäßen zu finden ist (12). Die an der isolierten Pfortader normo- und spontan hypertensiver Ratten durchgeführten Untersuchungen sollen einen Beitrag zum besseren Verständnis der Rolle venöser Kapazitätsgefäße in der Hypertoniegenese leisten.

Nach Besprechung der in der Literatur auffindbaren Daten wird in der vorliegenden Arbeit das isometrische mechanische Verhalten der isolierten Pfortadermuskulatur normotoner und spontan hypertensiver Ratten in Abhängigkeit von der Temperatur sowie von stimulierenden oder blockierenden Substanzen beschrieben.

Im einzelnen geht es um folgende Fragestellungen:

- Bestehen Unterschiede im Spontanaktivitätsverhalten der isolierten V. portae normo- und hypertensiver Ratten
 - a) in normaler KREBS-Lösung
 - b) in Abhängigkeit von der Temperatur im Inkubationsmedium?
- Welchen Effekt haben unterschiedliche extrazelluläre Calcium-Konzentrationen auf die durch Noradrenalin ($10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) bzw. KCl ($59 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$) induzierten Kontraktionen der isolierten Pfortader?
- Wie unterscheiden sich die einzelnen Katecholamine in ihrer Wirkung auf die Spontanaktivität der V. portae, und inwieweit ist der jeweilige Katecholamin-Effekt durch Phentolamin (α -Blocker) beeinflussbar?
- Wie stellt sich der Effekt unterschiedlicher α -Adrenorezeptorenblocker auf das isometrische mechanische Verhalten der isolierten Rattenpfortader und dessen Beeinflussung durch Noradrenalin und Adrenalin dar?
- Welchen Einfluß haben verschiedene Parasympathomimetika auf das Spontanaktivitätsverhalten? Ist dieser Effekt durch Atropin beeinflussbar?
- Wie verhält sich die mechanische Spontanaktivität der V. portae bei Einwirkung von Atropin sowie bei Applikation von Parasympathomimetika in Anwesenheit von Atropin?

2. LITERATUR

2.1. DIE BEDEUTUNG DER SPONTAN HYPERTENSIVEN RATTE ALS MODELL FÜR DIE PRIMÄRE HYPERTONIE DES MENSCHEN

Zur eingehenden Untersuchung des Problemkreises der essentiellen Hypertonie des Menschen wurde lange Zeit nach einem adäquaten Tiermodell gesucht.

1963 gelang es OKAMOTO und AOKI (176) durch Inzucht, einen Rattenstamm zu entwickeln, der sich durch einen genetisch fixierten hereditären Bluthochdruck auszeichnet. Bis 1978 erreichte IVANOVAS eine genetische Verfeinerung dieser Zuchtlinie.

Die normotonen Wistar-Kyoto-Ratten (WKY), der Stamm, aus dem die spontan hypertensiven (SHR) hervorgegangen sind, werden in den meisten Untersuchungen als die Kontrollgruppe herangezogen.

Obwohl dieses tierische Modell des primären Bluthochdrucks zur Zeit häufig verwendet wird, ist die Diskussion über die Berechtigung seines Einsatzes mit dem Anspruch einer Übertragbarkeit der Ergebnisse aus diesen Tiermodellversuchen auf den Menschen bis heute sehr lebhaft geblieben (127, 157, 234). Folgende Parallelen lassen die SHR als geeignetes Modell für den essentiellen Bluthochdruck erscheinen:

- Die Manifestation der Hypertonie beginnt bereits im Jugendalter.
- Der Bluthochdruck basiert auf einer Zunahme des totalen peripheren Widerstandes bei normaler Auswurfleistung des Herzens (Herzminutenvolumen).
- Sowohl beim Menschen als auch bei der SHR kann keine eindeutige Ursache für die Entstehung der Hypertonie festgestellt werden. Vieles spricht dafür, daß es sich in beiden Fällen um eine multifaktorielle Erkrankung handelt.
- Der Krankheitsverlauf ist vergleichbar und läßt sich durch Umweltfaktoren, wie z.B. hohe Salzdiät und Streß, verstärken.

Weiterhin sprechen für den Einsatz der spontan hypertensiven Ratten noch einige praktische Gründe:

- Ihre kurze Lebensdauer gestattet eine bessere Beobachtung des gesamten Krankheitsverlaufes.

- Das umfangreiche zur Verfügung stehende Material erlaubt eine Wiederholbarkeit der Untersuchungen.
- Die Möglichkeit der Entnahme einzelner Gefäße läßt einen direkteren Einblick in das Reaktionsverhalten der isolierten Gefäßmuskulatur gewinnen (43, 81, 184, 259).

JONES (127) dagegen sieht folgende Schwierigkeiten in der Verwendung der spontan hypertensiven Ratte als Modell für den menschlichen essentiellen Bluthochdruck:

- Aufgrund der verschiedenartigen Ursachen ist die Gefäßmuskulatur nicht immer gleich stark am Hochdruckgeschehen beteiligt.
- Die meisten Untersuchungen werden unter in vitro-Bedingungen durchgeführt.
- Aus technischen Gründen können nur größere Gefäße für die Versuche verwendet werden. Der periphere Widerstand wird jedoch durch die Arteriolen gesteuert.
- Eine weitere Schwierigkeit bereitet die eindeutige Differenzierung in Ursache oder Wirkung von Blutdruckänderungen und solchen in der Funktion der glatten Muskulatur.

2.2. DIE MORPHOLOGIE DER GLATTEN GEFÄSSMUSKULATUR

Im Hinblick auf die Fragestellung dieser Arbeit wurde bei der Besprechung der Morphologie der Schwerpunkt auf die Beschreibung der Besonderheiten der venösen Gefäßmuskulatur sowie der am Kontraktionsprozeß beteiligten Systeme gelegt.

Die Pfortader besteht aus drei Schichten: der ADVENTITIA, der MEDIA und der INTIMA. Die TUNICA MEDIA gliedert sich wiederum in eine innere circumläre und eine äußere longitudinale Muskelschicht (116).

Die adrenerge Innervation der Rattenpfortader beinhaltet zwei Plexus: den adventitiellen auf der Grenze zwischen Adventitia und Media und den medialen,

der sich zwischen der circulären und longitudinalen Muskelschicht befindet. In beiden Plexus konnte neben adrenergen Nervenendigungen die Substanz P nachgewiesen werden, während vasoaktive intestinale Polypeptide nur im adventitiellen Plexus gefunden wurden (17). Für eine cholinerge Innervation gibt es nach Untersuchungen von V. LOH (153) keine Anzeichen.

Die meisten Erkenntnisse über die Ultrastruktur der glatten Muskelzelle sind SOMLYO und seinen Mitarbeitern zuzuschreiben (208, 210-212, 214-216, 218, 219, 221). Jede Gefäßmuskelzelle ist von einer ca. 80 Å starken Membran umgeben, die kugelförmige Invaginationen aufweist. Ähnliche Vesikel liegen frei im Zytoplasma, wobei ihr Verteilungsmuster für den jeweiligen Funktionszustand der Zelle charakteristisch ist. Diese Membranvesikel dienen zum einen der Oberflächenvergrößerung, zum anderen sind sie in der Lage, Calcium in gleicher Konzentration wie sie im Extrazellulärraum herrscht, zu speichern (211). Das sarkoplasmatische Retikulum (SR) stellt ein geschlossenes System aus Tubuli und Sacculi dar, dessen Volumenanteil je nach Gefäßtyp variiert. So weisen die Muskelzellen der großen elastischen Arterien einen höheren Gehalt an SR auf (5-7% des Zytoplasmas) als die der Pfortader (2%) (63, 212). Dem SR wird eine bedeutende Rolle bei der Speicherung und Freisetzung von Calcium zugeschrieben. Es besitzt die Fähigkeit, mit der Membranoberfläche in Verbindung zu treten. In dem zwischen Zellmembran und SR bestehenden 10 nm breiten Spalt lassen sich elektronenmikroskopisch alle 20 bis 25 nm Brücken darstellen, an denen vermutlich die elektro-mechanische Kopplung der spike-generierenden Muskulatur erfolgt (63).

Zwischen dem Volumenanteil des SR und der Kontraktionsfähigkeit glatter Gefäßmuskulatur in Calcium-freier Lösung besteht nach Ansicht einiger Autoren (63, 125) eine eindeutige Korrelation.

Auch in den Mitochondrien konnten Granula nachgewiesen werden, die Calcium enthalten (215). SOMLYO und SOMLYO (221) vermuteten, daß die Mitochondrien neben dem SR und der Zellmembran die Calcium-Konzentration in der Zelle beeinflussen können. Eine Aufnahme von Calcium in die Mitochondrien erfolgt jedoch nur bei einer überdurchschnittlichen Aktivierung (218). Die Mitochondrien scheinen daher nur eine unbedeutende Rolle als Calcium-Quelle für den Kontraktionsvorgang zu spielen.

Der Golgi-Apparat, der bisher in der glatten Muskelzelle nicht speziell untersucht wurde, beteiligt sich am Kontraktionsgeschehen, indem er unter anderem Glykosaminoglykane synthetisiert, die für die Natrium- und Calcium-Adsorption von Bedeutung sind (68, 208).

Bei den Filamenten konnten drei Typen nachgewiesen werden: MYOSIN-, AKTIN- und INTERMEDIÄRE FILAMENTE.

Die Myosin-Filamente der *V. portae* des Kaninchens sind zum Beispiel mit einem Durchmesser von 155 Å und einer Länge von 2,2 Å deutlich größer als in der quergestreiften Muskulatur. Sie sind parallel entlang der Längsachse der Zelle angeordnet. Vermutlich trägt die größere Länge der Filamente sowie ihre parallele Anordnung dazu bei, daß die glatte Gefäßmuskulatur trotz des relativ geringen Gehaltes an Myosin eine mindestens gleichwertige Spannungszunahme aufweisen kann wie die quergestreifte Muskulatur (13, 210, 212, 221).

Die sich verzweigenden Aktin-Filamente liegen ebenfalls parallel zur Zellachse und sind rosettenförmig um die Myosin-Filamente angeordnet. Sie weisen einen Durchmesser von 50-80 Å auf. Das Verhältnis Aktin/Myosin beträgt im Skelettmuskel 18:1, im glatten Gefäßmuskel dagegen nur 2:1 (169, 214).

Im Gegensatz zur quergestreiften Muskulatur ist an den Aktin-Filamenten der glatten Gefäßmuskulatur kein Troponin nachweisbar (206).

In diesem Zusammenhang sei auch das Vorhandensein von Calmodulin in der glatten Muskelzelle erwähnt, einem ubiquitären Calcium-bindenden Protein, das eine wichtige regulatorische Funktion bei der Phosphorylierung der Myosinköpfe spielt (46).

Die Verankerung der dünnen Filamente, die in der Skelettmuskulatur an den Z-Membranen inserieren, erfolgt bei der glatten Muskulatur an den sogenannten "dense-bodies", elektronenoptisch dichten Partikeln, die sich im Zytoplasma und an der Innenseite der Membran befinden (219).

Die zytoplasmatischen "dense-bodies" stehen noch mit einem weiteren Filament-Typ in Verbindung, der aber nicht zum kontraktilem Apparat gerechnet werden kann: den sogenannten Intermediären Filamenten. Diese 10 nm-Filamente sind eine ubiquitäre Errungenschaft vieler kontraktilem und nicht kon-

traktiler Zellen (57). Obwohl man sie mit dem sogenannten Cytoskeleton der Muskelfasern von Nichtvertebraten verglichen hat, ist ihre Funktion im Gefäßmuskel bisher nicht geklärt (210, 212, 216).

Die glatte Gefäßmuskulatur ist durch einen hohen Anteil an elastischen Elementen gekennzeichnet. So beträgt bei der V.portae des Menschen das Verhältnis des muskulären zum elastischen Anteil 1:1 (144). Die elastischen Elemente sind sowohl extra- als auch intrazellulär gelegen (119, 167). JOHANS-SON (119) zieht auch eine mögliche Lokalisation in den kontraktilen Filamenten selbst bzw. in der Zellmembran in Betracht. Die Berücksichtigung der elastischen Komponente ist wesentlich, um von der tatsächlich gemessenen Länge eines Muskelpräparates auf die Länge der kontraktilen Einheiten schließen zu können (119, 122, 124, 170).

Ein weiteres Charakteristikum der glatten Gefäßmuskulatur stellt die Plastizität dar, eine Fähigkeit, die dem Skelettmuskel fehlt. Eine Dehnung des Gefäßmuskels bedingt daher nur eine kurzfristige Spannungszunahme, die durch das plastische Nachgeben des Gewebes wieder abfällt. Dabei kann der Ausgangswert noch unterschritten werden (261). Eine eindeutige Längen-Spannungs-Relation, wie sie beim Skelettmuskel möglich ist, läßt sich daher beim Gefäßmuskel nur äußerst schwierig aufstellen (109, 119, 170, 182, 183, 261).

Verschiedene Autoren befaßten sich mit der Frage, ob die Gefäßmuskulatur während der Hypertonie Veränderungen unterworfen ist. Dazu wurden Untersuchungen an arteriellen und venösen Präparaten normotoner und spontan hypertensiver Ratten durchgeführt.

Verglichen mit den WKY-Präparaten weisen die SHR-Gefäße einige Unterschiede auf, die sich überwiegend am präkapillaren Anteil des arteriellen Systems darstellen. Bisher konnte jedoch nicht eindeutig geklärt werden, ob diese strukturellen Veränderungen als Ursache oder als Folge der Hypertonie auftreten.

So weisen die Arterien spontan hypertensiver Ratten eine verdickte Media, einen geringeren Lumendurchmesser sowie eine größere Kontraktionsfähigkeit auf. Die verdickte Media ist zumindest mitverantwortlich für die herabgesetzte Dehnungsfähigkeit der SHR-Arterien (1, 2, 79, 149, 162, 163, 175, 257).

Ob es sich bei der verdickten Media um einen Ausdruck von Hypertrophie

handelt, wird von diversen Autoren unterschiedlich beurteilt.

LEE, GARFIELD, FORREST und DANIEL (149) sprechen von einer Hypertrophie, die sie bei 10 bis 12 Wochen alten Tieren nur in den Arteriolen und Arterien vom muskulären Typ, im Alter von 28 Wochen auch in den Arterien vom elastischen Typ nachweisen konnten.

So beantwortet die glatte Muskelzelle mechanische Beanspruchung mit einer vermehrten Synthese zellulären Materials wie granuläres SR und Golgi-Apparat (131, 133, 192, 230, 257). Ebenso ist der kollagene Anteil bei Arterien spontan hypertensiver Ratten deutlich erhöht (177). Auch OWENS und SCHWARZ (178) fanden eine reine Hypertrophie, bei der ein Großteil der Zellen durch Polyploidie gekennzeichnet ist. Andere Autoren beobachteten sowohl Hypertrophie als auch Hyperplasie (20), wieder andere sprechen von einer überwiegenden Hyperplasie (242).

Die bei arteriellen Gefäßen spontan hypertensiver Ratten auftretende vermehrte Anzahl glatter Muskelzellen, wobei jede für sich nahezu die gleichen kontraktile Eigenschaften besitzt wie die glatte Muskelzelle normotoner Gefäße, ist nach Ansicht letzterer Autoren verantwortlich für die erhöhte Kontraktionsfähigkeit der SHR-Gefäße.

Die Behandlung von SHR- und WKY-Ratten mit blutdrucksenkenden Medikamenten bewirkt einen parallelen Abfall des Blutdruckes sowie des Gehaltes an glatten Muskelzellen (243).

Auf der venösen Seite konnten derartige deutliche Veränderungen nicht festgestellt werden (2).

Histologische Untersuchungen ergaben hier nur geringe Unterschiede zwischen den Pfortadern normotoner und denen spontan hypertensiver Ratten. So sind die Muskelzellen der SHR-Venen kürzer und dichter gepackt. Es liegt also eine Hyperplasie vor, die vermutlich einen größeren Zellumsatz der SHR-Venen widerspiegelt (164).

Anstelle der verdickten Media kommt es bei den SHR-Venen zu einer vermehrten Steifheit und verringerten Compliance der Gefäßwand (173).

HARALDSSON et al. (104) konnten auf der venösen Seite eine ca. 10 % geringere Dehnungsfähigkeit der Gefäßwand beobachten. Das bewirkt eine Verstärkung des Blutrückflusses zum Herzen und Steigerung des Herzfülldruckes.

Da die venösen Gefäße keinem erhöhten Blutdruck ausgesetzt sind, scheinen diese Veränderungen primärer Natur zu sein (104, 173, 189). Experimentell durch partielle Ligation einiger Seitenäste erzeugter Bluthochdruck in der Pfortader normotoner Ratten führt zu einer Dilatation der Gefäße und Zunahme der Wanddicke, die sich auf Media und Adventitia erstreckt. Obwohl die absolute Kontraktionsfähigkeit experimentell hypertensiver Venen erhöht ist, erreicht die Kraftentwicklung pro Einheit der Gefäßwand nur subnormale Werte (120, 235).

Über die Ultrastruktur der Gefäße spontan hypertensiver Ratten liegen kaum Untersuchungen vor.

Die arterielle Muskelzelle verliert im Verlauf der Hypertonie ihre spindelförmige Gestalt. Sie wird stumpf und unregelmäßig geformt (107, 133).

BECKER und MATTHIAS (20) beobachteten bei 6 Wochen alten Ratten beginnende degenerative Endotheldefekte, die sich in plasmatischen Ödemen, Desquamation und Denudation äußern. Im Alter von 4 Monaten sind die endothelialen Zelldefekte deutlich sichtbar. Sie werden aufgefüllt mit Aggregationen von Thrombozyten, Fibrin und neuen Endothelzellen. Die proliferative Aktivität der Mediozyten ist klar erkennbar. Bei 12 Monate alten Tieren sind Hypertrophie und Hyperplasie der Mediozyten voll ausgebildet, neue Zelllagen sind entstanden (20).

2.3. DIE SPONTANAKTIVITÄT DER VENA PORTAE NORMOTONER UND SPONTAN HYPERTENSIVER RATTEN

Viele Zellen der glatten Säugetiermuskulatur sind in der Lage, eine myogene automatische Aktivität zu erzeugen (93), so auch die V.portae der Ratte. Diese mechanische Spontanaktivität äußert sich im Organbad unter Standardbedingungen in rhythmisch-phasischen Kontraktionen. Mit Hilfe elektrophysiologischer Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, daß derartige mechanische Kontraktionen mit der Generation spontaner Aktionspotentiale gekoppelt sind (82, 95, 213). Die genaue Ursache dieser spontanen mechanischen und elektrischen Aktivität ist bisher nicht bekannt.

BURNSTOCK et al. (45) und TOMITA (231) vermuten, daß sogenannte Schrittmacherpotentiale die Generatoren der mechanischen Spontanaktivität darstel-

len, wobei TOMITA davon ausgeht, daß mehrere Zellen gemeinsam eine Schrittmacherregion bilden. Vergleichende Untersuchungen des Spontanaktivitätsverhaltens der V.portae normo- und spontan hypertensiver Ratten ergaben keine übereinstimmenden Ergebnisse.

Während GREENBERG und SUTTER (228) sowie BOHR (98) bei Pfortaderpräparaten spontan hypertensiver Ratten eine höhere Kontraktionsfrequenz und größere Spannungsentwicklung beobachteten, stellen andere Autoren (104, 181) keinen Unterschied in Anzahl und Amplitude der einzelnen Kontraktionskomplexe zwischen Venen normo- und spontan hypertensiver Ratten fest.

Nach REISINGER (185) weisen die normotonen Präparate der V.portae eine um nahezu 40 % höhere Kontraktionsfrequenz sowie eine größere Anzahl an Fluktuationen - das sind kurzzeitige unvollständige Relaxationen während der Kraftentwicklung - pro Einzelkontraktionskomplex auf. Die dabei entwickelte Kontraktionskraft liegt ca. 27 % unter den bei den SHR-Gefäßen gemessenen Werten.

2.4. DAS MEMBRANPOTENTIAL

Das Membranpotential wird durch die ungleiche Ionenverteilung zwischen Extra- und Intrazellulärraum, bedingt durch die unterschiedliche Ionenpermeabilität der Membran sowie die Na-K-Pumpe aufrechterhalten. Seine Negativität ergibt sich aus dem Verhalten der Natrium- und Kalium-Ionen, da Kalium eine stärkere Tendenz aufweist, die Zelle zu verlassen, als Natrium in die Zelle einzutreten vermag (127).

Mit Hilfe intrazellulärer Potentialmessungen konnte festgestellt werden, daß das Membranpotential ein für das jeweilige glattmuskuläre Organ charakteristisches Muster bezüglich Amplitude, Dauer und Rhythmizität zeigt (95, 190). Während glattmuskuläre Organe, die keine Spontanaktivität aufweisen, wie z. B. die Aorta, über ein stabiles Membranpotential ohne spontan auftretende Aktionspotentiale verfügen, ist das Aktivitätsmuster der Pfortader durch vier sich überlagernde Rhythmen geprägt:

- 1) der Minutenrhythmus (MR) mit einer Frequenz von 0,5-2/Min. und einer Amplitude um 5 mV,

- 2) der basale organeigene Rhythmus (BOR) mit einer Frequenz von 5 - 10/Min. und einer Amplitude von 10-30 mV,
- 3) schnelle Oszillationen im Sekundenrhythmus,
- 4) "Spikes": sie stellen impulshafte Depolarisationen (= Aktionspotentiale) mit Amplituden von 40 - 60 mV dar, die von den Oszillationen getriggert werden (73, 95, 143).

STEKIEL und Mitarbeiter (223) untersuchten das Membranpotential kleiner mesenterialer Venen normotoner und spontan hypertensiver Ratten. Dabei lag das Membranpotential der SHR-Präparate niedriger als das der WKY.

Nach Berichten von HERMSMEYER (111), der keinen Unterschied im Membranpotential unstimulierter Schwanzarterienpräparate von SHR und WKY nachweisen konnte, ist der Anteil der Na-K-Pumpe an der Aufrechterhaltung des Ruhemembranpotentials bei den großen Arterien der SHR-Ratten wesentlich höher als bei WKY-Tieren.

JONES (129) stellte in einer Reihe von Untersuchungen fest, daß die Membranpermeabilität von Natrium-, Kalium-, und Chlorid-Ionen bei der Gefäßmuskulatur von SHR-Ratten im Vergleich zu der von normotonen Tieren erhöht ist. Die intrazellulären Konzentrationen dieser Ionen weisen jedoch keinen signifikanten Unterschied auf.

Unterschiede in der Aktivität der Na-K-Pumpe sowie in der Membranpermeabilität zwischen SHR und WKY können einen wesentlichen Mechanismus für das unterschiedliche Reaktionsvermögen der Gefäße dieser beiden Rattenstämme darstellen (129). Andere Autoren führen die bei SHR und WKY verschiedenen Membraneigenschaften auf ein stärkeres Reaktionsvermögen der SHR-Gefäße, bedingt durch einen erhöhten sympathischen Tonus, zurück (103).

Auch EDLER (70) fand für die Pfortader normotensiver Ratten mit $-55,47 \pm 5,91$ mV ein im Durchschnitt um etwa 4,10 mV höheres Ruhemembranpotential als bei der hypertensiven Kontrollgruppe.

2.5. DAS AKTIONSPOTENTIAL

Aktionspotentiale stellen mehr oder weniger starke kurzzeitige Veränderungen des Ruhemembranpotentials dar (188).

Sie entstehen bei den spontan aktiven glattmuskulären Organen, wie der V. portae auf der Basis der Membranpotentiale nach Erreichen eines inkonstanten Schwellenwertes und äußern sich in einzelnen Spikes oder Salven von Aktionspotentialen, den sogenannten Bursts. Diese rhythmisch modulierte spontane elektrische Aktivität ist die Basis der rhythmisch-phasischen Kontraktionen der Gefäßmuskulatur (70, 73, 143, 190).

Bereits FUNAKI und BOHR (82) vermuteten einen direkten Zusammenhang zwischen Spike-Potential und den einzelnen Gefäßkontraktionen.

Die Erregungsausbreitung innerhalb des Muskelzellverbandes verläuft nicht über Nervenbahnen, sondern erfolgt direkt von Zelle zu Zelle über Nexus (single unit typ) (37, 123). Die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Aktionspotentiale ($1-2 \text{ cm} \cdot \text{sec}^{-1}$) bei der V. portae ermöglicht eine relativ gut synchronisierte Kontraktion der entsprechenden Muskelzellen. Das äußert sich in einer kurzen phasischen Kontraktion des isolierten Präparates.

2.6. DER KONTRAKTIONSMECHANISMUS

Der Kontraktionsmechanismus der glatten Muskelzelle wird ähnlich wie bei der Skelettmuskulatur durch eine Erhöhung der intrazellulären Calcium-Konzentration ausgelöst.

So geben VAN BREEMEN und Mitarbeiter (39) eine myoplasmatische Calcium-Konzentration von 10^{-7} bis $10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ als erforderlichen Schwellenwert für die Aktivierung des Aktomyosins an. Für die Erreichung dieser den Kontraktionsvorgang auslösenden Calcium-Konzentration im Intrazellulärraum werden im wesentlichen drei Calcium-Quellen in Betracht gezogen (29, 47, 49, 118, 136, 258):

- 1) Der Einstrom von Calcium durch die Zellmembran, das
 - a) frei im Extrazellulärraum vorliegt,
 - b) an die Außenfläche der Membran gebunden ist.

In nominell Calcium-freier Lösung ist ein sofortiges Sistieren der spontanen elektrischen und mechanischen Aktivität der isolierten *V. portae* zu beobachten (16, 73, 96, 200).

- 2) Die Mobilisierung von Calcium, das an die innere Oberfläche der Membran gebunden ist.
- 3) Die Freisetzung von Calcium aus intrazellulären Speichern. Den Hauptspeicherort stellt hierbei das SR dar, während die Affinität der Mitochondrien zu Calcium nur gering zu sein scheint (118, 217).
DEVINE et al. (63) konnten nachweisen, daß die Fähigkeit glatter Muskelzellen, sich im Calcium-freien Medium zu kontrahieren, von der Größe ihres SR abhängt.

Die Mobilisierung des Calciums aus diesen verschiedenen Calcium-Quellen wird bei den einzelnen glattmuskulären Geweben durch unterschiedliche Mechanismen gesteuert. In vielen Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß bestimmte Gefäßtypen, vorwiegend solche, die keine Spontanaktivität aufweisen, wie z.B. die Pulmonalarterie der Ratte, auf vasoaktive Substanzen reagieren, ohne daß dies mit einer Änderung des Membranpotentials einhergeht (74, 220). Diese pharmako-mechanische Kopplung bedient sich rezeptorgesteuerter Calcium-Kanäle in der Membran, die als ROC (= receptor-operated channels) bezeichnet werden (47, 50, 200).

Im Gegensatz dazu reagieren andere Gefäßtypen, vorwiegend solche, die myogen-automatisch Aktivität entwickeln können, wie z.B. die *V. portae*, auf erregend wirkende Pharmaka mit Membrandepolarisation und Ausbildung von Aktionspotentialen. In diesem Fall erfolgt der Calcium-Einstrom über potentialabhängige Calcium-Kanäle in der Membran (elektro-mechanische Kopplung) (23, 33, 58, 93, 94).

So stellt auch der direkte Effekt einer hohen Kalium-Konzentration auf die glatte Muskelzelle eine Membrandepolarisation und Erhöhung des Calcium-Einstromes dar, der auch hier auf einer Öffnung potentialabhängiger Calcium-Kanäle beruht (70, 77, 118, 211). Bei einer nominalen extrazellulären Calcium-Konzentration von Null verschwindet die durch die hohe Kalium-Konzentration induzierte Kontraktionsantwort isolierter Blutgefäße. Den gleichen Effekt zeigen

Substanzen, die den Calcium-Einstrom in die Zelle blockieren, wie Diltiazem, Nifedipin und Verapamil (70, 172, 237).

Nach Untersuchungen von SAIDA und VAN BREEMEN (197) ist Diltiazem außerdem in der Lage, die Calcium-Mobilisierung aus intrazellulären Speichern zu hemmen.

Der durch Membrandepolarisation bzw. Rezeptor-Stimulierung erzeugte initiale Calcium-Anstieg in der Zelle ist allein nicht ausreichend, die erforderliche Schwellenkonzentration zur Auslösung des Kontraktionsvorganges zu erreichen. Er übt jedoch seinerseits eine Triggerfunktion für eine weitere Calcium-Freisetzung aus den intrazellulären Speichern aus (72, 73, 125, 143, 190).

Derzeit existieren zwei Theorien über den Calcium-vermittelten Kontraktionsmechanismus:

- 1) Die Aktin-gebundene Aktivierung, die auch als Troponin-Tropomyosin-System bezeichnet wird und der Skelettmuskulatur zugeschrieben wird.
- 2) Die Myosin-gebundene Phosphorylierung, die in der glatten Muskulatur zu finden ist und durch folgende molekulare Abläufe gekennzeichnet ist:

Die Aktivierung von Rezeptoren an der glattmuskulären Zellmembran führt zur Erhöhung der myoplasmatischen Ca^{++} -Konzentration. Das Calcium verbindet sich mit Calmodulin, einem ubiquitären Regulatorprotein, und aktiviert so die Myosin-Kinase. Das wiederum führt zur Phosphorylierung der 20,000 Dalton MLC (myosin light chain) und somit zur Initiierung des kontraktile Prozesses (7, 48, 106, 246).

Obwohl nach der ursprünglichen Phosphorylierungstheorie Calcium ausschließlich für die Aktivierung der MLC-Kinase benötigt wird, weisen weitergehende Untersuchungen darauf hin, daß Calcium noch an einem zweiten, bisher unbekannten Regulationsort angreift. Hier bewirkt es die Aufrechterhaltung der Querbrückenausbildung auch nach Dephosphorylierung des Myosins. Diese nicht oszillierenden angehefteten Querbrücken werden auch als "Latchbrücken" bezeichnet. Sie ermöglichen bei aufrechterhaltener tonischer Kontraktion ein Absinken des O_2 -Verbrauches (7, 65).

Pfortaderpräparate von spontan hypertensiven Ratten zeigen in ihrem Kontraktionsverhalten folgende Unterschiede zu den entsprechenden WKY-Gefäßen:

- höher frequente spontane phasische Kontraktionen mit stärker entwickelter Spannung,
- gleiche Schwellenwerte für Noradrenalin, Adrenalin sowie für die durch eine hohe Kalium-Konzentration hervorgerufene Kontraktionsantwort,
- stärkere maximale Kontraktionsantworten auf alle Agonisten (98).

Verschiedene Autoren (179, 181) konnten feststellen, daß die Pfortader spontan hypertensiver Ratten eine geringere Abhängigkeit von der extrazellulären Calcium-Konzentration aufweist.

Die Aorten von SHR-Ratten lassen im Gegensatz zu den venösen Gefäßen eine geringere Calcium-Sensitivität und damit eine größere Abhängigkeit von der extrazellulären Calcium-Konzentration erkennen. So kommt es bei Gefäßen vom tonischen Typ, wie z.B. der Aorta im Calcium-freien Medium, zu einem früheren Sistieren der Kalium-induzierten Kontraktion als bei normotonen Kontrollpräparaten. Auch erfolgt ein schnellerer Kalium-Verlust der Muskelzellen (131, 165, 202).

PANG und SUTTER (179) vermuten einen Defekt in der glatten Gefäßmuskulatur spontan hypertensiver Ratten, der den Calcium-Haushalt der Zelle betrifft.

ZIDEK (260) konnte bei SHR-Ratten eine erhöhte intrazelluläre Calcium-Konzentration in den Erythrozyten nachweisen. Seiner Meinung nach stellt diese erhöhte intrazelluläre Calcium-Konzentration einen wichtigen pathogenetischen Faktor der Hypertension dar.

DEVYNCK et al. (64) sehen die Ursache für die erhöhte intrazelluläre Calcium-Konzentration der Erythrozyten spontan hypertensiver Ratten in:

- einem reduzierten Calcium-Bindungsvermögen der inneren Oberfläche der Erythrozytenmembran,
- einer geringeren ATP-abhängigen Calcium-Ausschleusung,
- einem gesteigerten passiven Calcium-Einstrom.

Überhaupt sehen viele Autoren den bedeutendsten Unterschied zwischen SHR- und WKY-Gefäßen in einem veränderten Permeabilitätsverhalten der Membran, insbesondere für Calcium (76, 110, 128-131, 151, 174, 229).

JONES (128, 130, 131) fand bei Gefäßen spontan hypertensiver Ratten einen höheren transmembranären K^+ -, Cl^- - und Na^+ -Fluß als bei WKY. Die intrazelluläre Konzentration der genannten Ionen wies jedoch keine nennenswerten Unterschiede auf. Dies läßt auf eine veränderte Membranpermeabilität der hypertensiven Gefäße schließen, die zu einem erhöhten Gefäßmuskeltonus führen kann.

WEI (251) beobachtete einen höheren ATP-abhängigen Calcium-Transport in Gefäßen von SHR-Ratten. Gleichzeitig war das Calcium-Bindungsvermögen der Muskelzellmembran herabgesetzt (147, 165).

Auch eine erhöhte Aufnahmekapazität des SR für Calcium bei SHR-Gefäßen wird diskutiert (244).

Der erhöhte Natrium-Transport, der von verschiedenen Autoren bei SHR-Gefäßen beobachtet wurde (131, 245), ist nach Ansicht von FRIEDMANN (80) nur auf den Ouabain-unempfindlichen Anteil des Na-K-Austausches beschränkt. Das ist der Anteil, der nicht über die Na-K-Pumpe verläuft. Andere Autoren schließen jedoch eine Änderung im Bereich der Na-K-Pumpe nicht aus (3, 147, 165). Dem Natrium-Transport durch die Zellmembran wird eine große Bedeutung für die Regulierung der intrazellulären Calcium-Konzentration in Form eines Na-Ca-Gegentransportes zugeschrieben (26, 143, 165).

2.7. DER RELAXATIONSMECHANISMUS

Als entscheidende Voraussetzung für den Relaxationsmechanismus wird die Abnahme der intrazellulären Calcium-Konzentration angesehen. Es muß jedoch auch in Betracht gezogen werden, daß Änderungen der Calcium-Sensitivität des kontraktile Apparates bei gegebener Calcium-Konzentration ein grundsätzliches Prinzip der Dilatation beinhalten können (193, 194).

Wie die Reduktion der zytoplasmatischen Calcium-Konzentration erfolgt, ist noch nicht eindeutig geklärt. Verschiedenen Mechanismen wird dabei eine Bedeutung zugemessen.

Da Calcium aufgrund seines elektrochemischen Gradienten ein größeres Bestreben zeigt, in die Zelle einzudringen, als diese zu verlassen, muß seine Ausschleusung mit Hilfe eines energieverbrauchenden Prozesses erfolgen (25).

REUTER (187), BLAUSTEIN (25, 26) und KÖLLING (143) gehen von einem Na-Ca-Austauschmechanismus aus, der über einen Membrancarrier vermittelt wird und seine Energie aus dem Natrium-Einstrom bezieht. Dabei werden drei Natrium-Ionen zur Ausschleusung eines Calcium-Ions benötigt. Den Natrium-Ionen wird daher eine große Bedeutung für die Regulierung der intrazellulären Calcium-Konzentration zugeschrieben (27, 143, 186). VAN BREEMEN et al. (40) messen der Reabsorption von Calcium durch intrazelluläre Speicherorgane, vor allem durch das SR, eine größere Bedeutung zu. Den Energielieferanten stellt in diesem Fall das ATP dar.

WEI et al. (251, 252) konnten bei Gefäßen spontan hypertensiver Ratten im Gegensatz zu denen normotoner Kontrolltiere eine geringere ATP-abhängige Calcium-Aufnahme durch Mikrosomen beobachten.

Die ATP-abhängige Calcium-Aufnahme durch die Zellmembran von SHR-Ratten ist bei niedriger extrazellulärer Calcium-Konzentration erhöht, während die passive Aufnahme bei hoher Calcium-Konzentration reduziert ist (127).

All diese Untersuchungen lassen darauf schließen, daß die Zellmembran spontan hypertensiver Gefäße über ein vermindertes Calcium-Bindungsvermögen verfügt. Das würde wiederum die erhöhte Permeabilität der Membran bei Bluthochdruck erklären (127).

Den cyclischen Nukleotiden wird heute eine immer größere Bedeutung für das Relaxationsgeschehen zugeschrieben. So konnten einige Autoren feststellen, daß c-AMP zu einer Stimulierung der Calcium-Aufnahme durch mikrosomale Elemente führt (9, 18). Auch wurde in Betracht gezogen, daß c-AMP eine Hemmung der Myosin-Kinase bewirkt (5). Weitergehende Untersuchungen zeigten, daß nicht die Dephosphorylierung des Myosins, sondern das Ausmaß der Calcium-Sequestrierung durch cyclische Nukleotide als auslösender Faktor für die Relaxation angesehen werden kann (8, 87).

Verschiedene Autoren berichten von einer niedrigeren c-AMP-Konzentration in Pfortader und Arterien spontan hypertensiver Ratten, die ihrer Meinung nach aus einer geringeren Adenylcyclase-Aktivität resultiert und eine Ursache für die erhöhte Kontraktilität der SHR-Gefäße darstellt (11, 198).

Im Gegensatz dazu beobachtete TRINER (233) in seinen Untersuchungen an arterieller Gefäßmuskulatur, daß SHR-Gefäße über eine höhere Adenylcyclase-Aktivität verfügen. Er vermutet darin einen Kompensationsmechanismus für

das geringere Reaktionsvermögen dieser Gefäße auf beta-adrenerge Stimulation. BHALLA und SHARMA (24) fanden an Präparaten der Aorta und Schwanzarterie von SHR und WKY keinen Unterschied in der Adenylcyclase-Aktivität.

Die Hemmung des transmembranären Calcium-Influges und damit die Verringerung des intrazellulär verfügbaren Calciums über potentialabhängige oder rezeptorgesteuerte Kanäle wird ebenfalls als Grundprinzip der relaxierenden Wirkung der Calciumantagonisten angesehen (77).

Zusätzlich werden noch weitere Mechanismen diskutiert:

- eine Hemmung der Calcium-Freisetzung aus intrazellulären Speichern,
- eine Membranhyperpolarisation durch Stimulierung eines elektrogenen Calcium-Transportes (Ca^{++} -ATPase),
- die Wirkung von Calmodulinantagonisten, die eine Inaktivierung der MLC-Kinase durch Verdrängung des Enzyms vom Ca^{++} -Calmodulin-Komplex zur Folge hat (46, 126).

Unabhängig davon, auf welchem Weg die Reduktion der intrazellulären Calcium-Konzentration zustande kommt, erfolgt die eigentliche Relaxation über zwei Mechanismen:

- 1) Durch Dissoziation des Ca^{++} -Calmodulin-Komplexes kommt es zur Inaktivierung der Myosin-Kinase und damit zur Dephosphorylierung des Myosins.
- 2) Nicht phosphorylierte Querbrücken, die sogenannten Latchbrücken, werden dadurch inaktiviert, daß Calcium von einem bisher noch unbekannten Regulationsort dissoziiert (8, 53, 87, 105).

2.8. DER EINFLUSS DER TEMPERATUR AUF DIE MECHANISCHE AKTIVITÄT DER GLATTEN GEFÄSSMUSKULATUR

Die metabolischen Prozesse der Zelle werden durch Erwärmung gefördert, durch Abkühlung beeinträchtigt. So wird auch der Calcium-Metabolismus durch Temperaturveränderungen beeinflusst. Der Calcium-Einstrom, der zum überwiegenden Teil als Diffusionsprozeß entlang eines Konzentrationsgradienten abläuft, unter-

liegt keiner direkten Steuerung durch die Temperatur, solange sie sich im physiologischen Bereich bewegt. Vermutlich kommt es jedoch indirekt zu einer Beeinflussung des Diffusionsprozesses durch eine temperaturbedingte Änderung der Membranpermeabilität.

Die Freisetzung von Calcium aus intrazellulären Speichern sowie die Calcium-Ausschleusung gegen einen hohen Konzentrationsgradienten stellt dagegen einen energieverbrauchenden Vorgang dar, der in hohem Maße temperaturabhängig ist (30).

Temperaturen oberhalb des Bereiches von $37 \pm 0,5^\circ \text{C}$ bewirken bei Präparaten der Pfortader und Mesenterialvenen eine Steigerung der Spontanaktivität, die sich in einer erhöhten Frequenz der phasischen Aktivität äußert.

Abkühlung ruft den gegenteiligen Effekt hervor. Die rhythmische Aktivität wird verringert und kann bei niedrigen Temperaturen zum völligen Erlöschen kommen (36, 83, 116, 236, 238, 255).

Eine Erwärmung auf über 44°C verursacht eine irreversible Schädigung der spezifischen und nicht spezifischen Bindungsstellen für vasoaktive Substanzen. Auch Temperaturen unter 10°C bewirken einen Verlust des Reaktionsvermögens der glatten Gefäßmuskulatur auf Vasodilatoren und -konstriktoren. Im Bereich von 10 bis 43°C besteht eine enge Korrelation zwischen Temperatur und Reaktionsstärke der glatten Muskulatur auf gefäßwirksame Substanzen. Dies scheint bedingt durch die Temperaturabhängigkeit einiger Enzyme, wie z.B. der Aktomyosin-ATPase; denn die kontraktilen Elemente selbst unterliegen innerhalb dieser Temperaturspanne keiner tiefgreifenden Veränderung (31, 88, 113, 136, 137, 139, 239).

In der Kaninchen- und Rattenaorta kommt es bei zunehmender Abkühlung zu einer stärker ausgeprägten Abschwächung des tonischen als des phasischen Anteils der Kontraktionsantwort auf Katecholamine (90). Die phasische Komponente wird durch die Calcium-Freisetzung aus intrazellulären Speichern bedingt, während der tonische Anteil den Einstrom von extrazellulärem Calcium in die Zelle widerspiegelt. Temperaturbedingte Änderungen der Membranpermeabilität scheinen daher die gewichtigere Rolle bei der durch Temperatursenkung verursachten Hemmung der Kontraktionsantwort zu spielen (62, 90, 204).

KAIMAN und SHIBATA (134) lagerten Pfortaderpräparate von Kaninchen, Ratte und Meerschweinchen für 5 bis 7 Tage bei 2°C . Danach beobachteten sie

bei allen Gefäßen einen erhöhten Calcium-Einstrom in die glatte Muskulatur. Sie gehen davon aus, daß die kalte Lagerung einen direkten Einfluß auf das Sarkolemm ausübt, der sich in einer erhöhten Permeabilität äußert. Außerdem war die Empfindlichkeit gegenüber Noradrenalin bei der V. portae des Kaninchens erhöht, bei der Rattenpfortader verringert, während entsprechende Präparate des Meerschweinchens keine Veränderungen zeigten.

2.9. DIE WIRKUNG DER KATECHOLAMINE UND IHRER BLOCKER AUF DIE GLATTE MUSKULATUR DER GEFÄSSE

Nach Untersuchungen von HEAD (108) konnten Noradrenalin, Adrenalin und Dopamin in sämtlichen Bereichen des Gefäßsystems der Ratte und des Kaninchens nachgewiesen werden. Der Noradrenalinanteil überwog dabei in beiden Spezies eindeutig, während Adrenalin und Dopamin in den meisten Gefäßen in nahezu gleicher Konzentration vorlagen.

Die Wirkung der Katecholamine auf die glatte Muskulatur erfolgt über Rezeptoren. Dabei sind zwei Grundtypen zu unterscheiden:

- alpha (α_1 und α_2)
- beta (β_1 und β_2)

Erregung von α -Rezeptoren bewirkt im allgemeinen eine Kontraktion (Vasokonstriktion), Aktivierung von β -Rezeptoren eine Relaxation (Vasodilatation). Diese Klassifizierung beruhte ursprünglich auf der Beobachtung, daß die einzelnen Katecholamine in einer Reihe von Geweben unterschiedliche oder unterschiedlich starke Wirkungen zeigen. So erfolgt eine Stimulierung von α -Rezeptoren in abnehmender Stärke durch Adrenalin <Noradrenalin<Phenylepinephrin<Isoproterenol. Der β -Rezeptor wird in abnehmendem Maße angesprochen durch Isoproterenol <Adrenalin<Noradrenalin<Phenylepinephrin (6, 44).

Später wurde die Einteilung in α - und β -Rezeptoren durch die Tatsache bestätigt, daß spezifische Blockersubstanzen entwickelt werden konnten. So stellt Phentolamin einen spezifischen α -, Propanolol einen spezifischen β -Blocker dar (85).

Das Verteilungsmuster der adrenergen Rezeptoren variiert in den einzelnen Geweben. In der Pfortader dominieren die α -Rezeptoren. Folglich führt die Applikation von Katecholaminen hier zu einer Kontraktion (22).

Aufgrund der unterschiedlichen Affinität der β -Rezeptoren zu spezifischen Agonisten und Antagonisten nimmt FURCHGOTT (85) eine weitere Differenzierung in am Herzen befindliche β_1 - und in der Peripherie gelegene β_2 -Rezeptoren vor.

Aus den gleichen Gründen werden auch die α -Rezeptoren weiter untergliedert in α_1 und α_2 (256).

Prazosin stellt einen spezifischen α_1 -, Yohimbin einen spezifischen α_2 -Antagonisten dar, während Phentolamin gleichermaßen α_1 - und α_2 -Rezeptoren blockiert (256).

Auch Verapamil, einem spezifischen Calcium-Antagonisten, wird eine Blockade der α -Rezeptoren zugeschrieben, ohne daß seine Wirkung gewebe- oder receptorspezifisch wäre (160).

Captopril, ein Renin-Angiotensin-System-Inhibitor, induziert eine Abschwächung der Vasokonstriktion durch antagonistische Wirkung auf die postganglionären α_2 -Rezeptoren (132, 142).

In der glatten Gefäßmuskulatur vieler Spezies, so auch der Ratte, wurden sowohl α_1 - als auch α_2 -Rezeptoren nachgewiesen (66). Auch DE MEY und VAN-HOUTTE (159) konnten in den glatten Muskelzellen der Venen des Hundes gleichermaßen α_1 - und α_2 -Rezeptoren finden, wogegen nach ihren Untersuchungen in den glatten Muskelzellen der Arterien des Hundes die α_1 -Rezeptoren eindeutig dominieren.

Auch SCHULZ (199) beobachtete, daß Prazosin an Venen einen geringeren antagonistischen Effekt zeigt als an Arterien.

Adrenorezeptoren befinden sich nicht nur an der glatten Muskelzelle selber, sondern auch an den Neuronen des autonomen Nervensystems. Eine Stimulierung der präsynaptischen α -Rezeptoren bewirkt bei cholinergen Nervenendigungen eine verminderte Freisetzung von Acetylcholin, bei adrenergen Nervenendigungen eine Reduzierung der Noradrenalinfreisetzung (negativer Feedback).

Durch Stimulierung von präsynaptischen β -Rezeptoren, die vorwiegend dem Typ β_2 angehören, wird die Freisetzung von Noradrenalin gesteigert (positiver Feedback) (59, 100, 148, 224, 256).

Im Gegensatz zu DE JONGE und ADRIAN (132) vermuten ANTONACCIO und KERWIN (10) nach ihren Untersuchungen, daß Captopril eine präsynaptische Blockade der Sympathikuswirkung hervorruft, die spezifisch für die Gefäßmuskulatur ist.

Die Mechanismen, die nach Aktivierung der α -Rezeptoren zur Kontraktion des glatten Muskels führen, variieren je nach Gefäßtyp. Bei einigen Gefäßen, wie z.B. bei der Pulmonalarterie der Ratte sowie bei der Pulmonal- und Ohrarterie des Kaninchens, liegt eine pharmako-mechanische Kopplung vor. Adrenerge Substanzen induzieren hier eine Gefäßkontraktion, die nicht mit einer Änderung des Membranpotentials einhergeht (48, 50, 59, 67).

Im Gegensatz dazu erfolgt die Wirkung bei der V.portae über eine Veränderung der elektro-mechanischen Kopplung. So bewirkt die Applikation von Noradrenalin hier eine anhaltende Membrandepolarisation mit erhöhter Entladungsfrequenz, Zunahme von Aktionspotentialen und Spannungsanstieg (58, 93, 94, 116, 121, 148).

Am Longitudinalmuskel der Pfortader wiesen JOHANSSON und LJUNG (123) nach, daß Katecholamine zu einer raschen Verstärkung der phasischen Kontraktionen aufgrund erhöhter Schrittmacheraktivität führen.

SHUBA und Mitarbeiter (203) beobachteten, daß die durch Adrenalin und Noradrenalin induzierte Depolarisation der Pfortader der Ratte mit einer Reduktion des Membranwiderstandes einhergeht. Zudem stellten sie die Vermutung auf, daß es nach der Applikation von Katecholaminen zu einer Änderung der Membranpermeabilität für K^+ , Ca^{++} , Cl^- und Na^+ kommt.

WAHLSTRÖM (240) konnte an der V.portae der Ratte nachweisen, daß Noradrenalin eine dosisabhängige Erhöhung des Cl^- -Effluxes sowie eine dosisunabhängige Erhöhung des K^+ -Effluxes bewirkt. Der Effekt des Noradrenalins auf den Cl^- - und K^+ -Efflux erfolgt über eine Stimulierung der α -Rezeptoren, da er durch Phenoxybenzamin gehemmt, durch Propanolol in äquimolarer Konzentration jedoch nicht beeinflußt werden kann. Der Na^+ -Efflux unterliegt keiner Veränderung.

BOHR (28) vermutete das Vorhandensein von speziellen Calcium-Speichern, die auf Noradrenalin-Einwirkung mit einer Mobilisierung des in ihnen gespeicherten Calciums reagieren.

Verschiedene Autoren konnten nachweisen, daß die Stimulierung von α -Rezeptoren neben einer Erhöhung des Calcium-Einstromes auch eine Freisetzung von Calcium aus intrazellulären Speichern bewirkt (41, 50, 61, 93, 94, 196, 207).

Dazu ist jedoch eine hohe Noradrenalin-Konzentration ($10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) Voraussetzung (195).

Nach Untersuchungen von SAIDA (196) sind diese Calcium-Speicher nicht im SR gelegen. Calcium, das aus diesen Speichern freigesetzt wird, ist seinerseits in der Lage, die Mobilisierung von Calcium aus dem SR zu induzieren.

DE MEY und VANHOUTTE (159) gehen davon aus, daß die Erregung von α_1 -Rezeptoren im wesentlichen eine Erhöhung des Calcium-Einstromes bewirkt, während die Stimulierung von α_2 -Rezeptoren die Freisetzung von Calcium aus intrazellulären Speichern zur Folge hat.

Die durch Noradrenalin induzierten Gefäßkontraktionen lassen sich in eine schnelle phasische und eine langsame tonische Komponente untergliedern.

Glatte Muskulatur, die einer nominell Calcium-freien Lösung ausgesetzt ist, kann auf Noradrenalin-Einwirkung nur einmal mit einer phasischen Kontraktion antworten. Es erfolgt keine Wiederaufnahme des freigesetzten Calciums in die intrazellulären Speicherorgane, was wiederum in einer weiteren Zunahme der Calcium-Freisetzung des Gewebes resultiert.

Die tonische Komponente bleibt auch in Calcium-freier Lösung solange aufrechterhalten, wie das Präparat der stimulierenden Substanz ausgesetzt ist. Bei diesem Anteil der Kontraktionsantwort kommt es zu keiner meßbaren Ausschleusung von Calcium aus der Zelle (51, 61, 62).

PEGRAM und LJUNG (181) beobachteten, daß der phasische Anteil der Kontraktionsantwort bei der Pfortader normotoner Ratten durch Reduzierung der extrazellulären Calcium-Konzentration wesentlich stärker gehemmt wird, als das bei spontan hypertensiven Ratten der Fall ist. Sie schließen daraus, daß SHR-Ratten über einen geänderten Kontraktionsmechanismus im Bereich der Exzitation-Kontraktions-Kopplung verfügen.

In elektrophysiologischen Untersuchungen zeigen AXELSSON und Mitarbeiter (14), daß der Effekt einer länger andauernden Noradrenalin-Einwirkung auf die Pfortader der Ratte mit dem einer extrazellulären Calcium-Erhöhung vergleichbar ist. So ruft eine 30minütige Noradrenalin-Inkubation ($6 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) einen signifikanten Anstieg des Calcium- und Abfall des Chloridgehaltes im Gewebe hervor.

(Ca^{++} : von $4,1 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1}$ Feuchtgewicht auf $6,4 \text{ mmol}$,
 Cl^- : von $86 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1}$ Feuchtgewicht auf 79 mmol)

GODFRAIND (89) hat festgestellt, daß der durch Noradrenalin bedingte intrazelluläre Calciumanstieg dosisabhängig ist. Er gibt die ED_{50} für Noradrenalin mit $2 \times 10^{-8} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ an. Phentolamin bewirkt eine Verschiebung der Dosis-Wirkungskurve für Noradrenalin, die charakteristisch für den kompetitiven Antagonismus ist.

WAHLSTRÖM (241) untersuchte auch den Einfluß verschiedener Ionen auf die Noradrenalin-Wirkung. So beobachtete er in Kalium-depolarisierender Lösung eine allmähliche Abnahme der Kontraktionsantwort auf Noradrenalin. Auch bei hohen Kalium-Konzentrationen blieben jedoch 15 % des Noradrenalin-Effektes erhalten. Aus diesen Ergebnissen schließt er, daß der exzitatorische Effekt von Noradrenalin auf die V.portae der Ratte in starkem Maße von der Anionenverteilung und -permeabilitätsrate beeinflusst wird.

Nach Untersuchungen von MANTEL (156) beträgt die Schwellenkonzentration für die durch Adrenalin induzierte Kontraktionsantwort spontan aktiver Venen $5 \times 10^{-9} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$. Maximale Amplituden werden bei Konzentrationen um $10^{-7} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ erreicht, während nach seinen Beobachtungen höhere Dosen einen vollständigen tetanischen Zustand hervorrufen. Auch andere Autoren geben die Schwellenkonzentration für α -adrenerge Effekte in großen Venen und Arterien mit 10^{-9} bis $10^{-8} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ an (99). Die ED_{50} beträgt bei den meisten Gefäßen 10^{-8} bis $10^{-7} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ (22, 201, 227), SCHWARZ (200) stellte an der Pfortader des Meerschweinchens fest, daß Noradrenalin und Adrenalin im Dosierungsbereich von 3×10^{-7} bis $3 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ sowohl den phasischen als auch den tonischen Anteil der Kontraktionsantwort, bei höheren Dosierungen nahezu ausschließlich die tonische Komponente steigern. Bei $10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ wird das Maximum der induzierten Kraftentwicklung erreicht. Die Wirkungspotenz von Adrenalin überstieg die des Noradrenalins.

HARDER (102) untersuchte die Wirkung von Dopamin auf die Basilararterie des Kaninchens. Die durch Dopamin induzierte Kontraktion beruht auf einer Membrandepolarisation, die wiederum durch einen Calcium-Einstrom, der überspannungssensitive Kanäle erfolgt, vermittelt wird.

Im Gegensatz dazu beobachtete MACEDO (154) bei der V.saphena des Hundes einen relaxierenden Effekt durch Dopamin. Diesen führt er auf eine Reduktion der intrazellulären Calcium-Konzentration durch die Ca-ATPase zurück.

Isoproterenol, ein spezifischer β -Agonist, bewirkt an der Rattenpfortader in äquimolarer Konzentration wie Noradrenalin eine Abnahme der mechanischen Aktivität. Bei unveränderter oder sogar erhöhter Frequenz ist die Amplitude der phasischen Kontraktion vermindert. Die intrazelluläre Erregungsausbreitung bleibt weitgehend unverändert (15).

WEBB und BOHR (247) vermuten, daß die relaxierende Wirkung des Isoproterenols auf einer Membranhypolarisation beruht. Sie wiesen nach, daß Isoproterenol eine gesteigerte Aktivität der elektrogenen Na-Pumpe und damit eine Kalium-induzierte Relaxation bewirkt.

Eine Reihe von Untersuchungen hat ergeben, daß β -adrenerge Agonisten zu einem Anstieg der intrazellulären cyclo-AMP-Konzentration führen. Dies erfolgt entweder über eine Stimulierung der Adenylcyclase oder über eine Hemmung der Phosphodiesterase (232, 233).

Über die Noradrenalin-Empfindlichkeit der Gefäßmuskulatur spontan hypertensiver Ratten verglichen mit der normotoner Tiere liegen unterschiedliche Ergebnisse vor, die nach Ansicht von JONES (127) bisher noch keine allgemeingültige Aussage zulassen und weitere Untersuchungen erforderlich machen.

PEGRAM (181) und PANG (179) konnten nachweisen, daß die V. portae spontan hypertensiver Ratten bei niedrigen Calcium-Konzentrationen in der Lage ist, ihre Noradrenalin-induzierte Kontraktionsantwort länger aufrechtzuerhalten, als es bei den normotonen Kontrollpräparaten der Fall ist.

Einige Autoren (54, 112, 158, 160, 161, 253) berichten, daß die Kontraktionsantwort auf Noradrenalin-Applikation bei verschiedenen Gefäßen spontan hypertensiver Ratten deutlich höher ist als bei entsprechenden Präparaten von WKY-Tieren, so auch PANG und SUTTER (180) sowie SUTTER und LJUNG (228), die ihre Untersuchungen an Pfortaderpräparaten durchführten.

MULVANY (164) stellte keinen Unterschied in der ED_{50} für Noradrenalin bei seinen Untersuchungen an der Pfortader von SHR- und WKY-Ratten fest.

Innervierte Gefäße der isolierten Schwanzarterie adulter Ratten weisen ebenso keine signifikante Differenz in der Reaktionsstärke der Gefäße normo- und spontan hypertoner Ratten auf. Wurden die Untersuchungen jedoch mit denervierten Präparaten durchgeführt, so zeigte sich eine eindeutig erhöhte Noradre-

lin-Empfindlichkeit bei den SHR-Tieren (248).

Zudem beobachteten WEBB und VANHOUTTE (248, 249), daß die Noradrenalin-Konzentrationen, die an den adrenergen Nervenendigungen freigesetzt wurden, bei den SHR-Ratten in den meisten Fällen niedriger lagen als bei den Kontrolltieren. Sie schließen daraus, daß im Gegensatz zu jungen SHR-Tieren (54) die adrenergen Nervenendigungen in den Blutgefäßen adulter hypertensiver Ratten in der Lage sind, die dort vorherrschende Noradrenalin-Konzentration so zu beeinflussen, daß die Effektorantwort der normotonen Ratten vergleichbar ist.

Auch verfügen die Arterien spontan hypertensiver Ratten über ein größeres neuronales Aufnahmevermögen für Noradrenalin (250). WHALL (253) zeigte, daß die durch eine hohe Kalium-Konzentration hervorgerufene Kontraktionsantwort der Gefäßmuskulatur bei SHR-Präparaten deutlich verstärkt ist. Er schreibt dies einer größeren Empfindlichkeit der SHR-Gefäße auf Noradrenalin oder einer erhöhten Noradrenalin-Konzentration an den α -Rezeptoren oder beidem zu, zumal ein Teil der Wirkung der hohen Kalium-Konzentration auf einer Freisetzung von Noradrenalin durch die adrenergen Nervenendigungen beruht.

EKAS et al. (71) vertreten die Auffassung, daß die Noradrenalin-Freisetzung nach Stimulierung sympathischer Nerven bei spontan hypertensiven Ratten signifikant größer ist.

ABBOUND (3) sieht die Ursache der arteriellen Hyperreaktivität bei Hochdruckratten zum einen in einer Reduzierung der praesynaptischen α_2 -Rezeptoren, was wiederum zu einer vermehrten Noradrenalin-Freisetzung nach Nervenstimulation führt. Zum anderen zieht er aber auch eine verminderte parasymphatische Hemmung der Noradrenalin-Freisetzung sowie eine erhöhte Sensitivität der postsynaptischen α_1 -Rezeptoren in Betracht.

Verschiedene Autoren (55, 233) berichten von einem verminderten Ansprechen spontan hypertensiver Gefäße auf β -adrenerge Stimulation.

MURAKAMI (168) konnte in seinen Untersuchungen an der Pfortader von SHR- und WKY-Ratten keinen Unterschied bezüglich des Reaktionsvermögens der β -Rezeptoren feststellen.

2.10. DIE WIRKUNG DER PARASYMPATHOMIMETIA, SPEZIELL DIE DES ACETYLCHOLINS; AUF DIE GLATTE MUSKULATUR DER GEFÄSSE

Neben der adrenergen Innervation der glatten Gefäßmuskulatur verdient auch die cholinerge einige Beachtung.

Acetylcholin, die Überträgersubstanz des parasympathischen und präganglionär auch des sympathischen Nervensystems, übt eine neurogene Kontrollfunktion auf die Vasomotorik aus. Das Verteilungsmuster cholinergischer Nervenfasern, ihr Ursprung, sowie der durch Acetylcholin hervorgerufene Effekt variieren jedoch stark in den einzelnen Gefäßabschnitten.

So bewirkt Acetylcholin bei den Coronargefäßen von Katze, Hund und Kaninchen sowie bei der A. uterina des Meerschweinchens eine Dilatation (21, 35, 69, 114, 135, 205).

Auch an den Gefäßen der Skelettmuskulatur konnten verschiedene Autoren eine durch Acetylcholin hervorgerufene Vasodilatation nachweisen, wobei zwei Arten differenziert werden. Eine Art der Vasodilatation geht der Kontraktion des Muskels voraus und wird durch sympathische cholinerge Nerven vermittelt, die andere erfolgt während oder nach einer Kontraktion. Letztere scheint nicht von cholinergen Nerven beeinflußt zu werden, da sie auch in Anwesenheit von Atropin sowie nach Sympathektomie bestehen bleibt (19, 42, 97, 115, 117).

Im Gegensatz dazu führt Acetylcholin bei den meisten Gefäßen zu einer Vasoconstriktion, so z.B. am Arterienmuskel von Taube, Kaninchen und Schaf (140, 171, 191) sowie am Venenmuskel von Ratte und Meerschweinchen. Dieser kontrahierende Effekt geht mit einer Membrandepolarisation und einer AP-Generierung einher (82, 138, 171, 191, 226).

FUNAKI und BOHR (1964 an der Rattenpfortader) und NAKAJIMA und HORN (1967 an der V. mesenterica superior des Meerschweinchens) untersuchten die Acetylcholinwirkung auf das Membranpotential mittels intrazellulärer Potentialmessungen. Sie beobachteten dabei eine gelegentlich auftretende biphasische Reaktion, die sich in einer vorausgehenden Hyper- und nachfolgenden Depolarisation äußert (83, 171).

Nach v. LOH (1953) verursacht die Applikation von Acetylcholin an der Pfortader des Meerschweinchens eine Steigerung der Spontanaktivität mit langsa-

mer Depolarisation, deutlicher Frequenzzunahme der spontanen Spike-Entladung sowie Steigerung des Gewebetonus.

Einen stimulierenden Effekt auf die phasische Aktivität der V. portae des Meerschweinchens, der sich vor allem in einer Frequenzzunahme ausdrückt, beobachtete auch SCHWARZ (200), wobei dieser Effekt durch Atropin vollständig aufgehoben werden konnte.

Venöse Gefäße von spontan hypertensiven Ratten beantworten die Acetylcholin-Einwirkung mit einer größeren maximalen Kraftentwicklung, als es bei den normotonen Tieren der Fall ist (228). Auf isolierte mesenteriale Widerstandsgefäße von SHR-Ratten übt Acetylcholin eine geringere relaxierende Wirkung aus als auf normotone Kontrollpräparate. Dieser Unterschied kann durch Ouabain, einem spezifischen Hemmer der Na-K-Pumpe, aufgehoben werden. CAUVIN und PEGRAM (52) vermuten daher, daß die durch Na-K-ATPase vermittelte Relaxationswirkung des Acetylcholins in den Widerstandsgefäßen spontan hypertensiver Ratten einen Defekt aufweist.

Carbachol führt an der isolierten Rattenpfortader zu einer Abnahme der Frequenz, signifikanten Zunahme der Kontraktionshöhe sowie Steigerung des Ruhetonus. Diese Effekte können durch Atropin verhindert werden (225).

Über den eigentlichen Angriffsort des Acetylcholins gibt es verschiedene Ansichten.

So beobachtete FERRY (75) nach Injektion von Acetylcholin in die Milzgefäße der Katze eine sympathomimetische Wirkung. Seiner Ansicht nach beruht dies auf einer Acetylcholin-induzierten Depolarisation an sympathischen Nervenendigungen, die wiederum die Freisetzung von Noradrenalin bedingt. Dieser Effekt kann durch α -Blocker, nicht aber durch Atropin gehemmt werden.

Auch KEATINGE (140) beurteilt die kontrahierende Wirkung des Acetylcholins auf Schaf-Carotiden als einen indirekten Effekt, der über intramurale sympathische Fasern vermittelt wird. Gleichermaßen wird die vasodilatatorische Wirkung an einigen Gefäßen von verschiedenen Autoren einer indirekten Wirkung durch präsynaptische Hemmung der Noradrenalin-Freisetzung im sympathischen Nervensystem zugeschrieben (34, 145, 146).

Bei seinen Untersuchungen an der V. portae des Meerschweinchens fand v. LOH (153) jedoch nur Hinweise für eine direkte Wirkung des Acetylcholins auf die glatte Muskelzelle, da Atropin, das Acetylcholin von seinen Rezeptoren

an der Muskelzelle verdrängt, den Effekt antagonisieren kann, während Phenolamin keinen Einfluß ausübt.

Diese direkte Wirkung beruht auf einer Interaktion mit muskarinartigen Rezeptoren, die sich in den endothelialen Zellen befinden.

Verschiedene Autoren (34, 39, 146) gehen davon aus, daß Acetylcholin einen Calcium-Einstrom bewirkt, der durch sogenannte ROC (= receptor operated channels), das sind spezielle Ionen-Kanäle, die potential-unabhängig geöffnet werden, erfolgt.

Auch die Freisetzung intrazellulär gebundenen Calciums durch Acetylcholin-Einwirkung wird diskutiert (155).

SOMLYO (209) vertritt die Auffassung, daß die durch Acetylcholin hervorgerufene Vasodilatation sowohl über einen elektromechanischen als auch über einen pharmako-mechanischen Mechanismus erfolgen kann.

3. MATERIAL UND METHODIK

Die vorliegenden Untersuchungen wurden an der isolierten V. portae normotoner Wistar Kyoto Ratten (WKY) und genetisch spontan hypertensiver Ratten (SHR) der Dr. Ivanovas Gesellschaft, Kisslegg, durchgeführt.

Bei der Auswahl des zu untersuchenden Präparates als Vertreter glatter Gefäßmuskulatur war entscheidend, daß die V. portae den Prototyp eines muskulären Gefäßes mit Spontanaktivität darstellt, einer Eigenschaft, welche auch den kleinen Widerstandsgefäßen mit der Funktion einer Durchblutungsregulation zu eigen ist.

Mit den oben aufgeführten Ratten verwendeten wir Tiere ein und desselben Stammes, um eine größtmögliche Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu erreichen. Die spontan hypertensiven Ratten zeigen im Alter von etwa fünf Wochen eine beginnende Hypertonie, die sich mit der 7. Lebenswoche manifestiert. Mit fünf bis sechs Monaten, dem Alter, mit dem die Tiere zu unseren Versuchen herangezogen wurden, konnte bei ihnen ein systolischer Blutdruck von 155-190 mm Hg beobachtet werden. Vergleichende Messungen an den normotonen Kontrolltieren ergaben durchschnittliche Werte von ca. 125 mm Hg.

3.1. PRÄPARATION

Die Tötung der Tiere (♂, Körpergewicht: 250-300 g) erfolgte durch Dekapitation.

Nach Eröffnung der Bauchhöhle wurde die Pfortader unter ständiger Umspülung mit KREBS-Lösung sorgfältig vom umgebenden Binde- und Fettgewebe freipräpariert. Die erste Ligatur mit einem Seidenfaden erfolgte möglichst dicht am Leberansatz, die zweite etwa 1,5 cm caudal davon.

Nach der Präparatentnahme wurden diese einige Minuten in KREBS-Lösung bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Anschließend wurden die Präparate in dem mit 37° C temperierter KREBS-Lösung gefüllten Organbad durch Befestigung der Seidenfäden an den Halterungen des Inkubationsgefäßes sowie des induktiven Kraftaufnehmers fixiert.

3.2. MESSANORDNUNG ZUR ISOMETRISCHEN KRAFTAUFNAHME

Die isometrische Kraftmessung erfolgte mit Wägezellen¹, die an eine Versorgungs- und Meßverstärkereinheit² angeschlossen waren und deren Ausgangssignale auf einem Rikadenki 3-Kanal-Direktschreiber aufgezeichnet wurden.

Vor jedem Versuchsbeginn wurde eine Eichung der Empfindlichkeit der isometrischen Meßeinheit mittels eines Eichgewichtes durchgeführt.

Das Inkubationsgefäß faßt ein Volumen von 150 ml und ermöglicht die gleichzeitige Aufnahme von drei Präparaten. Die Verwendung zweier Meßanordnungen gestattete das simultane Arbeiten mit sechs Präparaten, wobei in jeder Meßanordnung neben den hypertensiven mindestens ein normotones Kontrollpräparat fixiert war.

Der doppelwandige Plexiglasmantel des Inkubationsgefäßes dient der Zirkulation thermostatisierten Wassers und gewährt so eine konstante Temperatur im Organbad von $37 \pm 0,5^\circ \text{C}$. Auch Austausch- und Testlösungen wurden mittels eines Wärmeaustauschers auf die Inkubationstemperatur vorgewärmt.

Definition der isometrischen Kraft:

Sie wird als spontane bzw. induzierte Änderung der Kraft in 10^{-2}N nach einer definierten Ruhedehnung der Präparate gemessen.

Als phasisch wird sie bezeichnet, wenn ihre Änderung in kurzen Zeitabständen mit dazwischen liegender Relaxation erfolgt. Treten diese phasischen Kraftänderungen in einer gewissen Folge auf, so werden sie als rhythmisch bezeichnet.

Als tonisch wird sie bezeichnet, wenn der Kraftänderung keine Relaxation folgt, sondern ein erhöhter Tonus über längere Zeit bestehen bleibt.

Nach Fixierung in der Meßanordnung erfolgte eine Vordehnung der Präparate mit $1 \times 10^{-2} \text{N}$ ($\approx 1 \text{g}$). Aufgrund der viskös-elastischen Eigenschaft der glatten Muskulatur der Pfortader kommt es sogleich zu einem initialen Spannungsabfall.

1) HBM-Kraftaufnehmer Typ Q 11; 50 g = 16 mV/V
(HBM-Wottinger Baldwin Meßtechnik GmbH Darmstadt)

2) MG 3172 HBM

Eine Äquilibrierungsdauer von ca. 60 Minuten sicherte die Stabilisierung der tonischen und phasischen Spontanaktivität der Präparate.

Anschließend wurde mit den Untersuchungen begonnen.

Die Versuchsdauer schwankte zwischen zwei und zehn Stunden.

3.3. LÖSUNGEN

KREBS-Lösung:

NaCl	120,9 mmol · l ⁻¹	Na ⁺	136,5 mmol · l ⁻¹
NaHCO ₃	14,4 mmol · l ⁻¹	K ⁺	5,9 mmol · l ⁻¹
NaH ₂ PO ₄	1,2 mmol · l ⁻¹	Mg ⁺⁺	1,2 mmol · l ⁻¹
KCl	5,9 mmol · l ⁻¹	Ca ⁺⁺	2,5 mmol · l ⁻¹
MgCl ₂	1,2 mmol · l ⁻¹	Cl ⁻	134,2 mmol · l ⁻¹
CaCl ₂	2,5 mmol · l ⁻¹	H ₂ PO ₂ ⁻	1,2 mmol · l ⁻¹
Glucose	11,5 mmol · l ⁻¹	HCO ₃ ⁻	14,4 mmol · l ⁻¹

Calcium-freie KREBS-Lösung:

Bei den Versuchen mit nominell Calcium-freier Lösung wurde in der normalen KREBS-Lösung das CaCl₂ (2,5 mmol · l⁻¹) weggelassen. Die Lösung hatte jetzt folgende Zusammensetzung:

Na ⁺	136,5 mmol · l ⁻¹
K ⁺	5,9 mmol · l ⁻¹
Mg ⁺⁺	1,2 mmol · l ⁻¹
Glucose	11,5 mmol · l ⁻¹
Cl ⁻	129,2 mmol · l ⁻¹
H ₂ PO ₄ ⁻	1,2 mmol · l ⁻¹
HCO ₃ ⁻	14,4 mmol · l ⁻¹

Die Calcium-Konzentration der nominell Calcium-freien Lösung lag bei etwa $1 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$.

Die Inkubationslösungen wurden mit Carbogen (O_2 : 95 %; CO_2 : 5 %) kontinuierlich durchperlt. Der pH-Wert lag bei $7,3 \pm 0,1$.

Die Lösungen wurden für jeden Versuch aus vorrätigen Stammlösungen frisch angesetzt. Ihre Temperatur sowie ihr pH-Wert und ihre ionale Zusammensetzung wurden regelmäßig überprüft.

3.4. SUBSTANZEN

Adrenalin Epinephrinhydrochlorid, Suprarenin^R

Hoechst AG, Frankfurt a.M.

MG 183,21

Noradrenalin Noradrenalinhydrochlorid, Arterenol^R

Hoechst AG, Frankfurt a.M.

MG 169,18

Orciprenalin Orciprenalinsulfat, Alupent^R

Fa. Boehringer, Ingelheim

MG 278,3

Prazosin Prazosin-Reinsubstanz

Pfizer GmbH, Karlsruhe

MG 382,42

Yohimbin Yohimbimum hydrochlor.

Kali-Chemie Pharma GmbH, Hannover

MG 354,43

Dopamin Dopaminhydrochlorid, Dopamin Guilini^R

Guilini Pharma GmbH, Hamburg

MG 170

Dobutamin Dobutaminhydrochlorid, Dobutrex^R

Eli Lilly GmbH, Gießen

MG 301,39

Phentolamin Phentolaminmethansulfat, Regitin^R

Ciba-Geigy, Wehr/Baden

MG 377,5

Acetylcholin Acetylcholinum Ophthalmicum Dispersa^R

Dispersa Baeschlin GmbH, Germering

MG 181,7

Carbachol Doryl^R

E. Merck, Darmstadt

MG 182,65

Atropin Atropin sulfur.

Fresenius KG, Bad Homburg

MG 347,0

3.5. DARSTELLUNG UND AUSWERTUNG DER VERSUCHSERGEBNISSE

Zu jeder Fragestellung wurden mindestens sechs Untersuchungen an Einzelpräparaten der *V. portae* durchgeführt. Die Darstellung erfolgt in Form von Originalregistrierungen, wobei wir uns der detaillierteren Darstellung wegen unterschiedlicher Schreibgeschwindigkeiten bedienten.

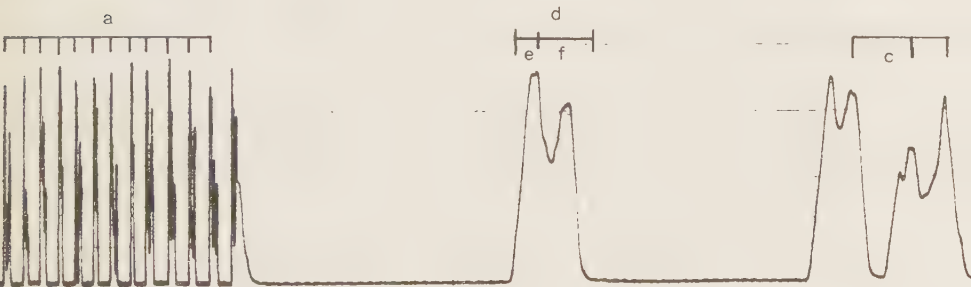
Folgende Parameter wurden dabei zur Beurteilung des isometrischen mechanischen Spontanaktivitätsverhaltens herangezogen:

- a) die Kontraktionsfrequenz: sie entspricht der Anzahl der einzelnen Kontraktionskomplexe pro Minute.
- b) die Kontraktionskraft: sie entspricht der maximalen Amplitudenhöhe der Einzelkontraktionskomplexe gemessen in cm und umgerechnet auf $N \times 10^{-2}$
- c) die Anzahl der Fluktuationen: d.h. der Spannungsänderungen im Verlauf eines Kontraktionskomplexes
- d) die Zeitdauer eines Einzelkontraktionskomplexes
- e) die Zeitdauer bis zum Erreichen des Amplitudenmaximums einer Einzelkontraktion

- f) die Zeitdauer vom Amplitudenmaximum bis zur Relaxation einer Einzelkontraktion.

Alle Zeiten wurden in mm abgelesen und entsprechend der jeweiligen Schreibgeschwindigkeit auf Sekunden umgerechnet.

Zur graphischen Darstellung der einzelnen Parameter siehe nachfolgendes Schema:



In den Abbildungen sind die Präparate der spontan hypertensiven Ratten mit H, die der normotonen mit N gekennzeichnet.

4. ERGEBNISSE

4.1. DIE SPONTANAKTIVITÄT DER ISOLIERTEN V. PORTAE NORMOTONER UND SPONTAN HYPERTENSIVER RATTEN

4.1.1. In normaler KREBS-Lösung

Die Abbildung 1 zeigt charakteristische Originalregistrierungen der mechanischen Spontanaktivität der isolierten Pfortader normotoner und spontan hypertensiver Ratten.

Es ist zu erkennen, daß die mechanische Spontanaktivität der isolierten V.portae einer rhythmischen Modulation unterworfen ist.

Die den Grundtonus - tonische Komponente - überlagernden phasischen Kontraktionskomplexe variieren in Gestalt, Dauer, Amplitudenhöhe und Frequenz sowohl bei ein- und demselben als auch bei verschiedenen Präparaten.

Aus der Registrierung mit einer höheren Schreibgeschwindigkeit wird ersichtlich, daß im Verlauf eines Kontraktionskomplexes Spannungsänderungen auftreten, die dem Komplex ein mehrgipfeliges Aussehen verleihen, und die als Fluktuationen bezeichnet werden. Sie weisen ebenso wie die übrigen Parameter, die oben aufgeführt sind, eine große Schwankungsbreite auf. Das Gesamtmuster der mechanischen Spontanaktivität zeigt jedoch eine weitgehende charakteristische Uniformität für normotone und hypertensive Präparate, die über viele Stunden hinweg unverändert bestehen bleibt.

Trotz der großen Variabilität der einzelnen Parameter lassen sich zusammenfassend einige Unterschiede im Spontanaktivitätsverhalten der Präparate normo- und hypertoner Ratten feststellen, wie aus Tabelle 1 ersichtlich ist.

So lassen die Gefäße der normotonen Tiere eine durchschnittlich 24 % höhere Kontraktionsfrequenz und annähernd doppelt so viele Fluktuationen pro Einzelkontraktionskomplex erkennen. Ihre Kontraktionskraft erreicht hingegen nur Werte, die 45 % unter denen der spontan hypertensiven Präparate liegen. Zudem weisen die Venen der SHR-Ratten eine um 15 % längere Dauer der einzelnen Kontraktionskomplexe auf. Da die Zeitdauer bis zum Erreichen des Amplitudenmaximums bei beiden Gefäßen nur um ca. 5 % differiert, beruht

der Unterschied in der Gesamtzeit auf einer schnelleren Relaxationsfähigkeit der normotonen Präparate.

Tabelle 1

	WKY			SHR		
	$\bar{x}$	s	(n)	$\bar{x}$	s	(n)
Kontraktionsfrequenz $\cdot \text{Min}^{-1}$	1,99	0,41	(50)	1,541	0,38	(50)
Kontraktionskraft (Amplitude eines Einzelkontraktionskomplexes ($\text{N} \times 10^{-2}$))	0,838	0,31	(50)	1,203	0,32	(50)
Anzahl der Fluktuationen eines Einzelkontraktionskomplexes ($0,2 \times 10^{-2} \text{ N}$)	2,093	0,78	(50)	1,100	0,45	(50)
Zeitdauer (sec.) eines Einzelkontraktionskomplexes	13,080	3,32	(50)	15,034	3,49	(50)
Zeitdauer (sec.) bis zum Erreichen des Amplitudenmaximums eines Einzelkontraktionskomplexes	4,351	0,28	(50)	4,578	0,19	(50)
Zeitdauer (sec.) vom Amplitudenmaximum bis zur Relaxation eines Einzelkontraktionskomplexes	8,729	3,04	(50)	10,456	3,30	(50)

$\bar{x}$ = arithmetischer Mittelwert

s = Standardabweichung

(n) = Anzahl der gemessenen Präparate

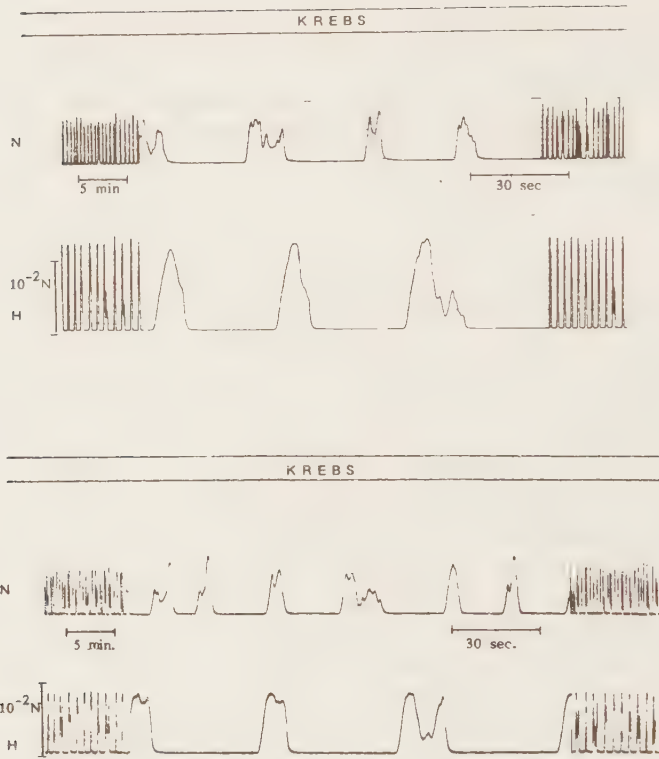


Abb. 1: Originalregistrierung der isometrischen mechanischen Spontanaktivität der isolierten V. portae normotoner (N) und spontan hypertensiver (H) Ratten in normaler KREBS-Lösung bei unterschiedlicher Schreibgeschwindigkeit.

4.1.2. Das Spontanaktivitätsverhalten der isolierten *V. portae* normotoner und spontan hypertensiver Ratten in Abhängigkeit von der Temperatur des Inkubationsmediums

Die Abbildung 2 A-M zeigt den Effekt einer schrittweisen (um jeweils 5°C) Reduzierung der Inkubationstemperatur von 37° C auf 12° C, sowie einer nachfolgenden schrittweisen Wiedererwärmung auf 47° C. Dabei ist zu erkennen, daß eine Absenkung der Temperatur auf 17° C sowohl von den Gefäßen der normotonen als auch von denen der spontan hypertensiven Ratten mit einer Abnahme der Kontraktionsfrequenz beantwortet wird. Während die Anzahl der Fluktuationen zunächst leicht zunimmt - bei 27° C liegt sie etwa 10 % über dem entsprechenden Normwert -, erfährt sie im weiteren Verlauf eine deutliche Reduzierung, so daß bei 17° C noch 0,33 Fluktuationen in der Minute (WKY und SHR) zu beobachten sind.

Bei 32° C erreicht die Amplitudenhöhe der phasischen Kontraktionen ihr Maximum, das 23 % (WKY) bzw. 7 % (SHR) über dem bei 37° C gemessenen Wert liegt. Niedrigere Temperaturen bewirken jedoch eine Abnahme der Kontraktionskraft, so daß bei 17° C nur noch 53 % (WKY) bzw. 37 % (SHR) des Normwertes festgestellt werden können.

Eine weitere Absenkung der Temperatur bringt die phasische Aktivität nahezu zum Erliegen. Kontraktionskomplexe mit geringer Amplitude sind dann nur noch vereinzelt zu beobachten.

Eine Wiedererwärmung des Inkubationsmediums wird erst ab einer Temperatur von 22° C mit einer Steigerung des phasischen Kontraktionsgeschehens beantwortet. Frequenz, Fluktuationen und Kontraktionskraft der einzelnen Komplexe verhalten sich dabei entsprechend den bei der Abkühlung beschriebenen Veränderungen, jedoch mit umgekehrter Reihenfolge.

Temperaturen über 37° C führen erneut zu einer Reduzierung des Aktivitätsgeschehens. So ist bei 42° C eine Abnahme der Kontraktionskraft (WKY: - 15 %, SHR: - 19 %) zu beobachten, während bei 47° C Kontraktionskomplexe kaum noch wahrzunehmen sind.

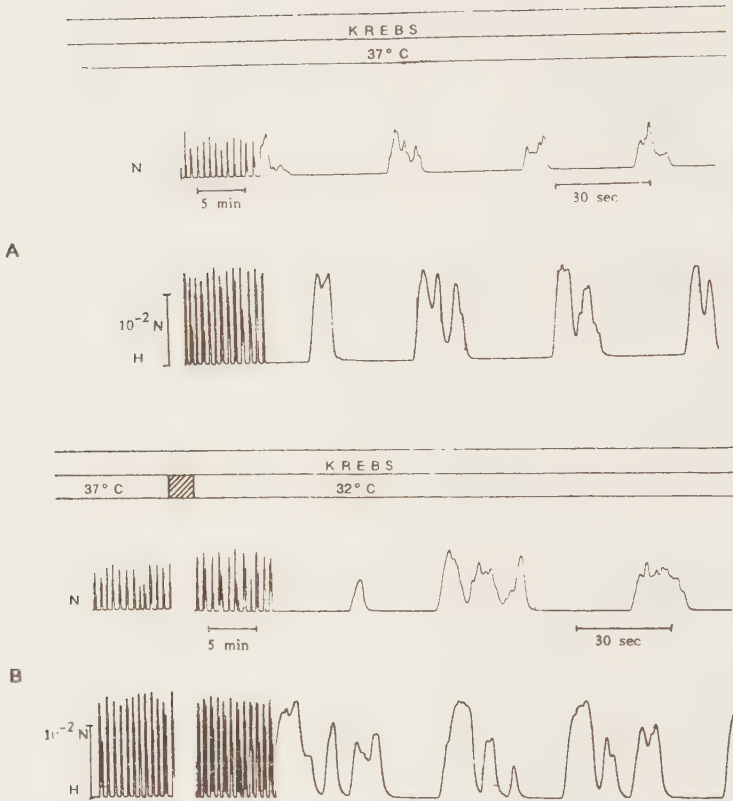
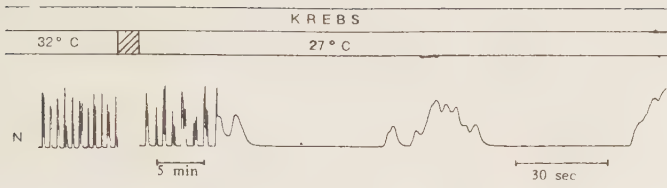
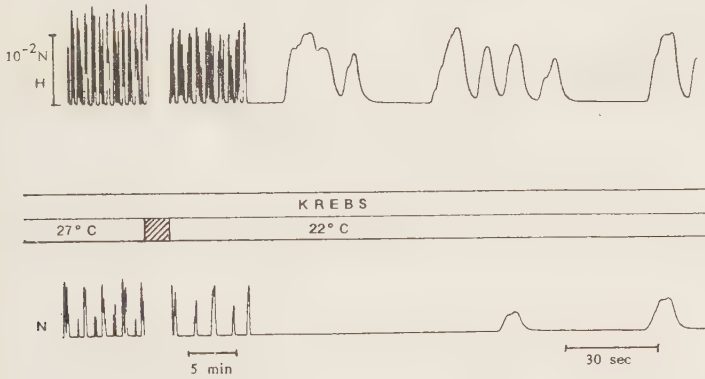


Abb. 2 A bis M: Fortlaufende Originalregistrierungen des Effekts einer schrittweisen Temperaturreduzierung in der Inkubationslösung sowie einer anschließenden Wiedererwärmung auf das isometrische mechanische Spontanaktivitätsverhalten der isolierten V.portae der Ratte. Nähere Erläuterungen zu den einzelnen Abbildungen finden sich im Text.

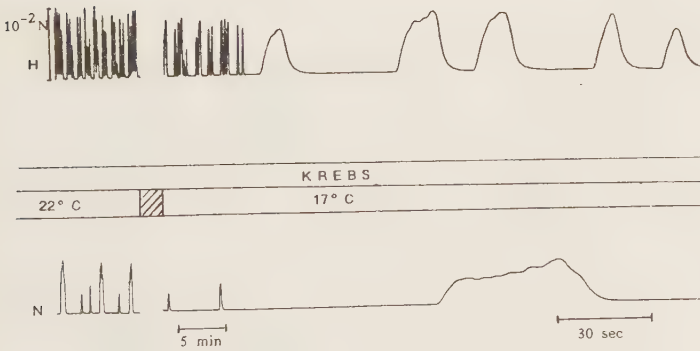
Abb. 2, Teil I (A, B)



C



D



E

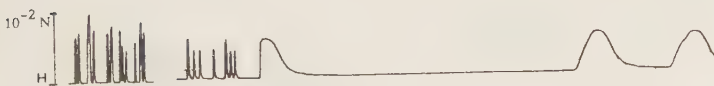


Abb. 2 Teil II (C bis E)

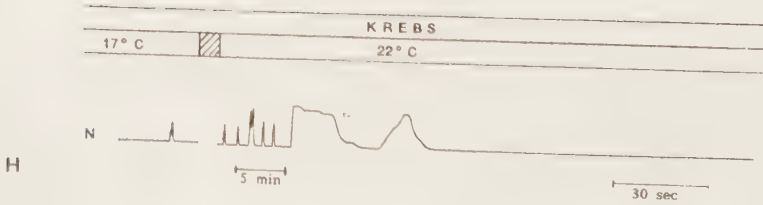
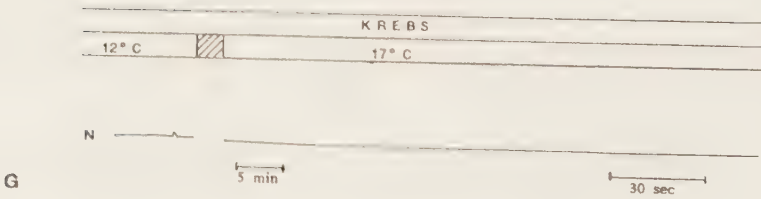
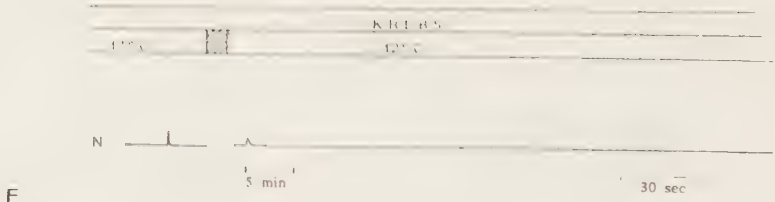


Abb. 2 Teil III (F bis H)

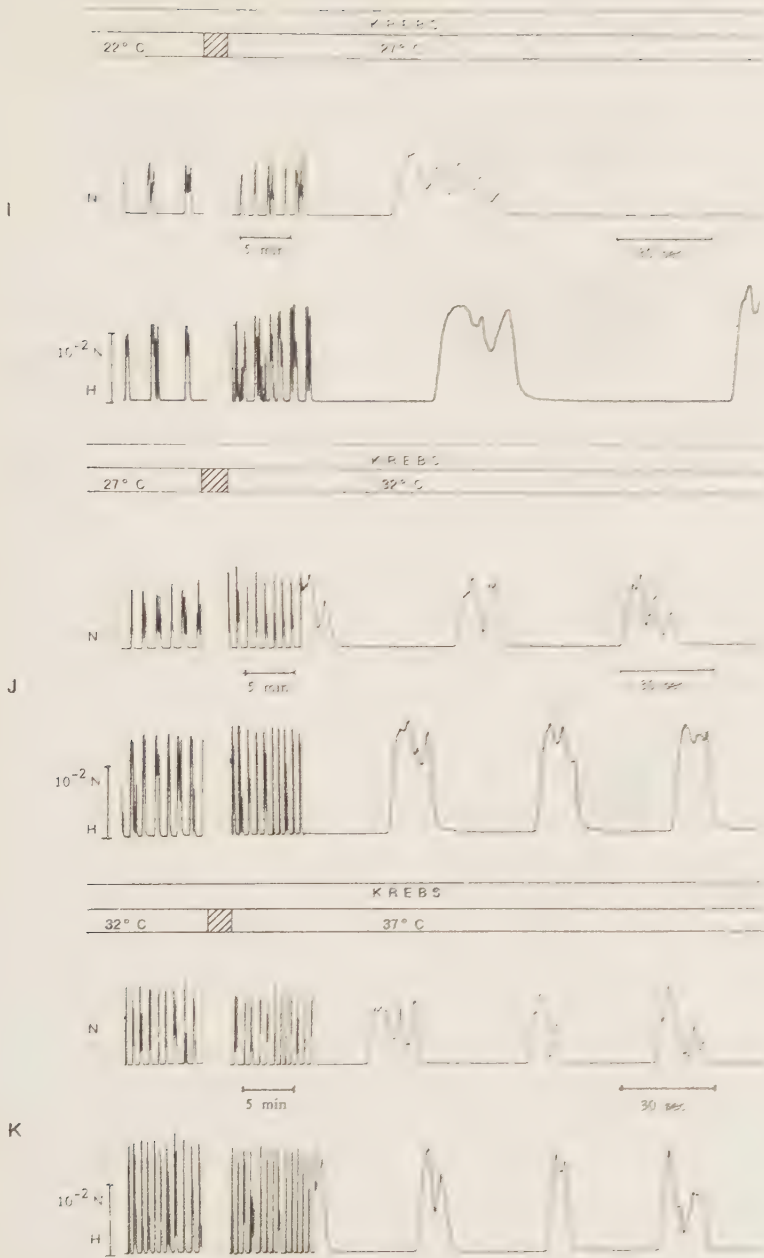


Abb. 2 Teil IV (I bis K)

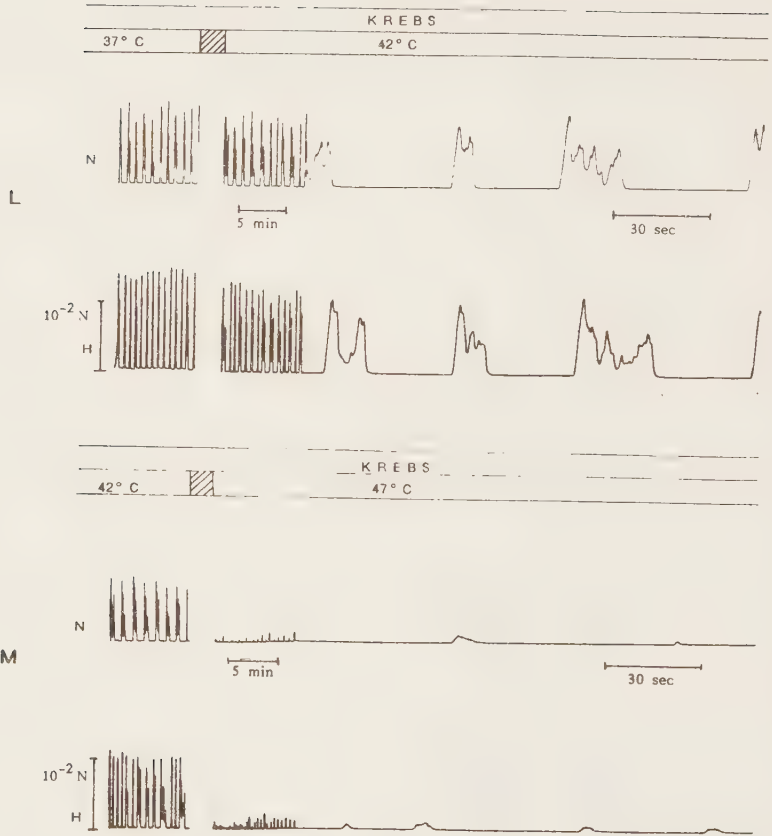


Abb. 2 Teil V (L bis M)

4.2. DER EFFEKT UNTERSCHIEDLICHER EXTRAZELLULÄRER CALCIUM-KONZENTRATIONEN AUF DIE DURCH NORADRENALIN ($10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) BZW. KALIUMCHLORID ($59 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$) INDUZIERTEN KONTRAKTIONEN DER V. PORTAE

Um eine Abhängigkeit des durch beide Induktoren ($10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ Noradrenalin, $59 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ KCl) bedingten Spannungsanstieges von der Calcium-Konzentration im Extrazellulärraum zu überprüfen, wurde der Calcium-Gehalt der KREBS-Lösung von nominell 0 über 0,25, 0,75, 1,5, 2,5 bis $5 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ variiert.

In den Abbildungen 3 A-G und 4 A-G sind die Ergebnisse dieser Untersuchungen in Form von Originalregistrierungen dargestellt. Es zeigt sich, daß sowohl die durch Noradrenalin wie auch die durch KCl induzierten Kontraktionen der V. portae eine deutliche Abhängigkeit von der extrazellulären Calcium-Konzentration aufweisen.

In nominell Calcium-freier KREBS-Lösung (Ca^{++} : $10^{-5} \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$) führt weder die Applikation von Noradrenalin noch die von KCl zu einem eindeutig erkennbaren Spannungsanstieg. Bereits $0,25 \text{ mmol CaCl}_2 \cdot \text{l}^{-1}$ - dies entspricht einem Zehntel der normalen Ca^{++} -Konzentration - ermöglichen beiden Induktoren einen Spannungsanstieg, der bei Noradrenalin-Applikation etwa 2,5 % (WKY) bzw. 2 % (SHR), bei KCl-Einwirkung ca. 18 % (WKY) bzw. 13 % (SHR) des maximalen durch den jeweiligen Induktor in normaler KREBS-Lösung erreichten Spannungsanstieges ausmacht. Schon bei dieser extrazellulären Ca^{++} -Konzentration ist ersichtlich, daß die KCl-Applikation mit einer rein tonischen Kraftentwicklung beantwortet wird, während die durch Noradrenalin induzierte tonische Komponente des Kontraktionsgeschehens hochfrequente, sich überlagernde phasische Komplexe aufweist.

Die weitere Steigerung der extrazellulären Calcium-Konzentration führt zu einem Anwachsen der induzierten Kraftentwicklung. Während die durch KCl ausgelöste Spannungszunahme bei $5 \text{ mmol CaCl}_2 \cdot \text{l}^{-1}$ mit 118 % (WKY) bzw. 125 % (SHR) der Ausgangsnorm ihr Maximum erreicht, erfährt die durch Noradrenalin induzierte phasische Komponente der Kontraktion bei $2,5 \text{ mmol CaCl}_2 \cdot \text{l}^{-1}$ ihre letzte Steigerung. Der tonische Anteil unterliegt bei $5 \text{ mmol CaCl}_2 \cdot \text{l}^{-1}$

einer weiteren Steigerung, so daß hier Werte erreicht werden, die 133 % (WKY) bzw. 118 % (SHR) der Ausgangsnorm betragen.

Die beobachteten Unterschiede im Reaktionsverhalten zwischen normotonen und spontan hypertensiven Ratten sind rein quantitativer, nicht jedoch qualitativer Art.

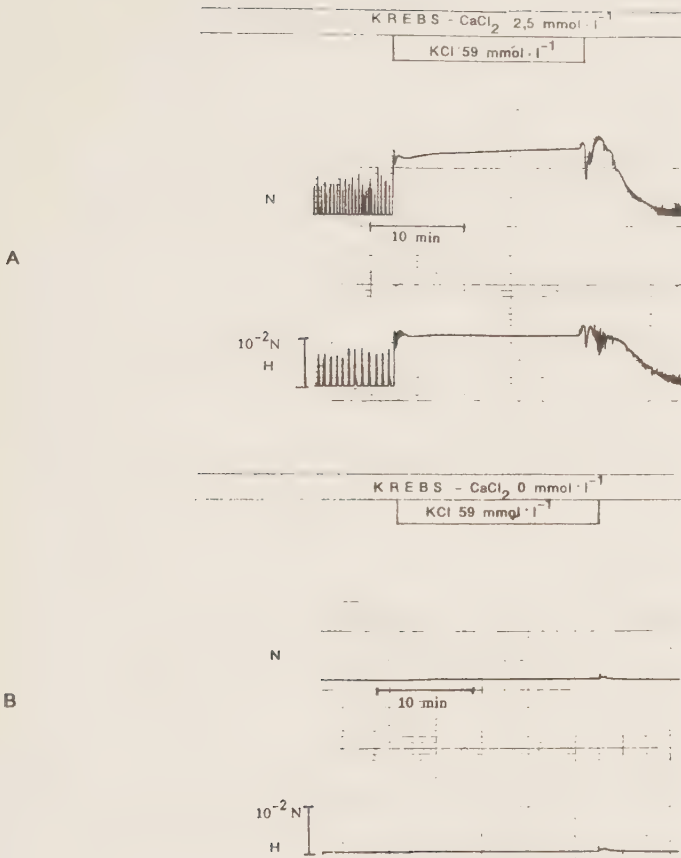


Abb. 3A bis G: Fortlaufende Originalregistrierungen des Effekts unterschiedlicher extrazellulärer CaCl_2 -Konzentrationen auf die durch KCl ($59 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$) induzierte Aktivität der isolierten *V. portae*. Nähere Erläuterungen zu den einzelnen Abbildungen finden sich im Text.

Abb. 3, Teil I (A, B)

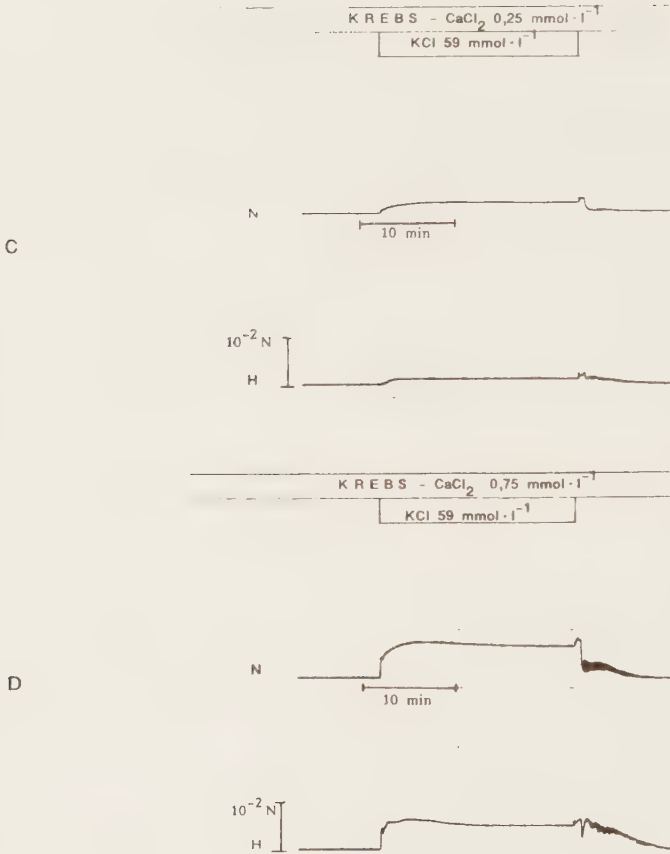
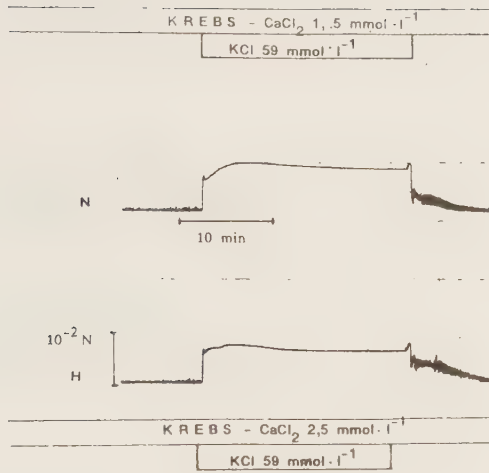
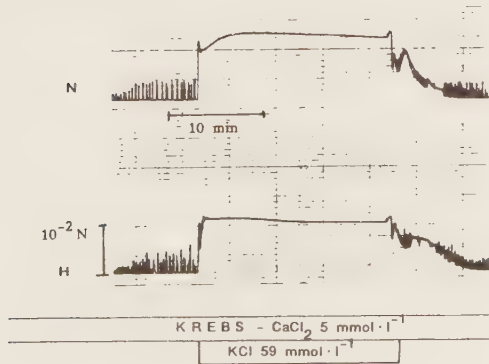


Abb. 3, Teil II, (C, D)

E



F



G

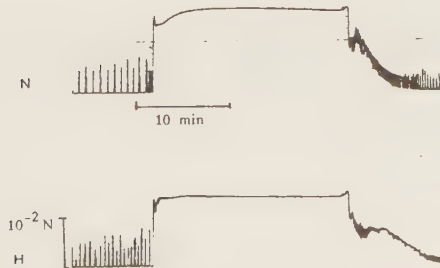


Abb. 3, Teil III (E bis G)

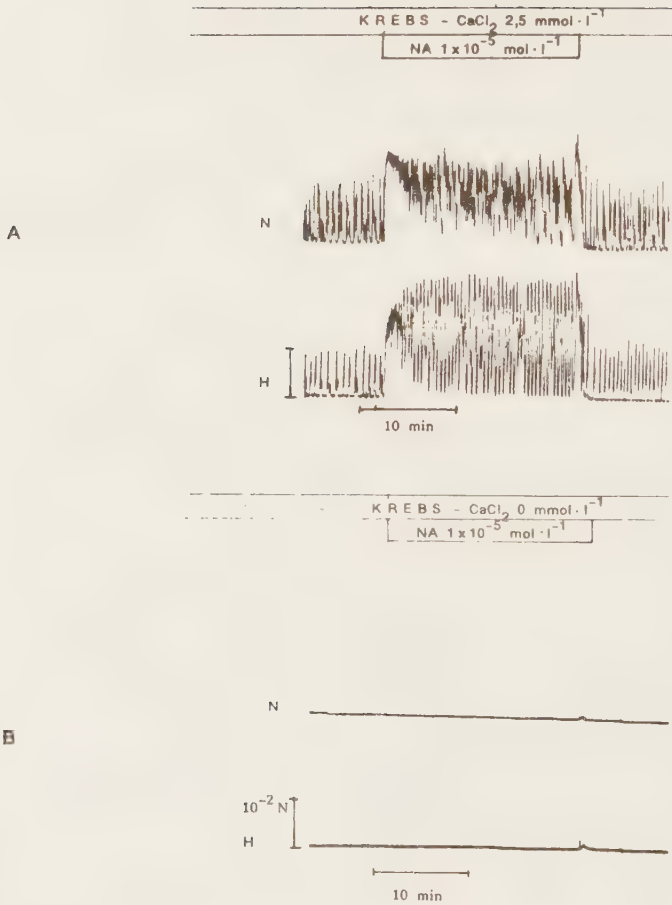
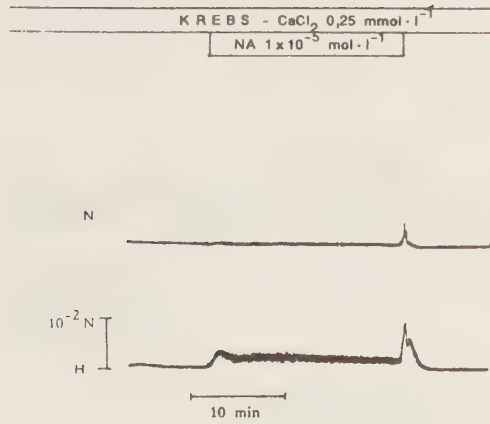


Abb. 4 A bis G: Originalregistrierungen des Effekts unterschiedlicher extrazellulärer CaCl_2 -Konzentrationen auf die durch Noradrenalin ($10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) induzierte mechanische Aktivität der isolierten *V. portae*. Die Erläuterungen zu den Abbildungen finden sich im laufenden Text.

Abb. 4, Teil I (A, B)

C



D

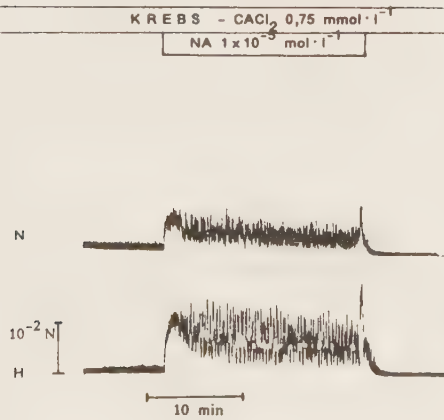


Abb. 4, Teil II (C, D)

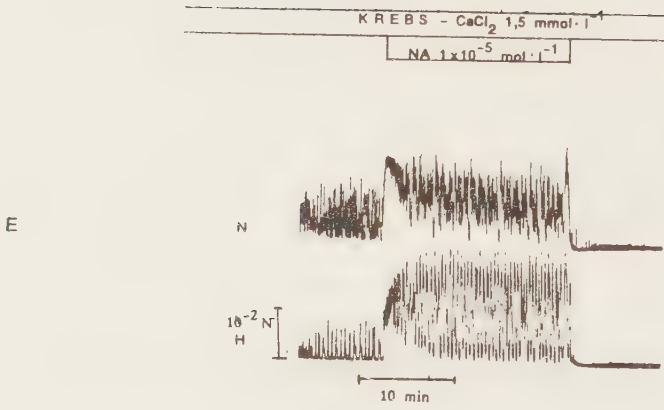
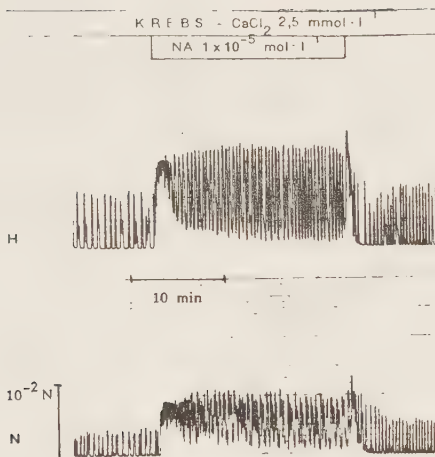


Abb. 4, Teil III (E)

F



G

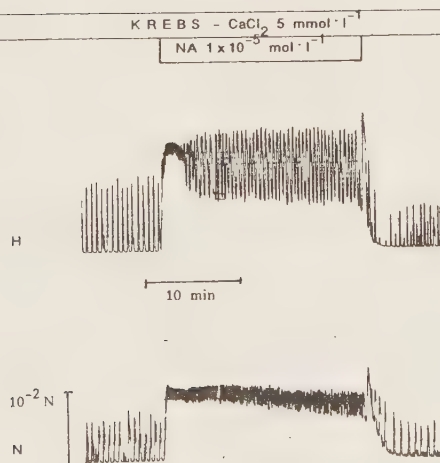


Abb. 4, Teil IV (F, G)

4.3. DER EFFEKT UNTERSCHIEDLICHER KATECHOLAMINE AUF DIE SPONTANAKTIVITÄT DER ISOLIERTEN V. PORTAE NORMOTONER UND SPONTAN HYPERTENSIVER RATTEN, SOWIE DESSEN BEEINFLUSSBARKEIT DURCH PHENTOLAMIN

4.3.1. Der Effekt von Noradrenalin auf die Spontanaktivität der V. portae

Die Abbildung 5 A-K zeigt in einer Originalregistrierung den Einfluß von Noradrenalin auf die Spontanaktivität der V. portae.

Im Konzentrationsbereich von 10^{-9} bis $3 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ ist eine Induktion der phasischen Komponente des Aktivitätsmusters der Portalvene zu beobachten. Es erfolgt dabei eine schrittweise Steigerung der Kontraktionskraft, so daß bei Noradrenalin $3 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ 145 % (WKY) bzw. 191 % (SHR) der entsprechenden Normwerte erreicht werden. Während die Kontraktionsfrequenz bei den normotonen Präparaten in geringem Umfang kontinuierlich zunimmt, weisen die Gefäße der spontan hypertensiven Ratten zunächst eine Abnahme der Kontraktionsfrequenz auf, um dann bei Noradrenalin $3 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ eine deutliche Steigerung zu erfahren.

Die durchschnittliche Zeitdauer der Einzelkontraktionskomplexe erreicht bei dieser Konzentrationsstufe 134 % (WKY) bzw. 138 % (SHR) ihres Normwertes.

Ab einer Dosierung von $10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ ist auch eine Stimulierung der tonischen Aktivität zu verzeichnen. Bei dieser Konzentrationsstufe erfolgt ein initialer tonischer Spannungsanstieg, der von phasischen Kontraktionen mit erhöhter Frequenz und maximalen Kontraktionsamplituden (WKY: $1,59 \times 10^{-2} \text{ N}$, SHR: $2,36 \times 10^{-2} \text{ N}$) überlagert wird. Nach ca. 10 Min. ist eine Relaxation auf das Basaltonusniveau erreicht. Höhere Noradrenalinkonzentrationen führen zu einem erneuten Tonusanstieg, der bei $3 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ schließlich sein Maximum findet.

Die hohe tonische Spannung wird dabei jeweils über mindestens 20 Minuten bei leichter Relaxation beibehalten. Gleichzeitig wird die phasische Komponente der Kontraktion immer stärker unterdrückt. So betragen die durchschnittlichen Amplitudenwerte der sich überlagernden Kontraktionskomplexe bei einer Noradrenalin-Konzentration von $10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ im Inkubationsmedium noch $0,18 \times 10^{-2}$ (WKY) bzw. $0,36 \times 10^{-2} \text{ N}$ (SHR).

Die Gefäße der SHR- und WKY-Ratten verhalten sich bei Noradrenalin-Einwirkung weitgehend übereinstimmend. Lediglich einige quantitative Abweichungen können beobachtet werden. So ist die durch Noradrenalin im Konzentrationsbereich von 10^{-9} bis $3 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ induzierte Stimulierung der phasischen Komponente des Kontraktionsgeschehens bei den Präparaten der spontan hypertensiven Ratten stärker ausgeprägt.

4.3.1.1. Der Effekt von Phentolamin in Anwesenheit von Noradrenalin

Die Applikation von Phentolamin bei Anwesenheit von Noradrenalin ($10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) (Abb. 5 L-O) bewirkt eine Reversion der Veränderungen des normalen Spontanaktivitätsmusters.

Dabei sind keine wesentlichen Unterschiede im Reaktionsverhalten von normotonen und spontan hypertensiven Ratten festzustellen.

Während Phentolamin in einer Konzentration von $10^{-7} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ nur eine geringe Verstärkung der phasischen Aktivität bewirkt, führen $10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ zu einem deutlichen Abfall der erhöhten Spannung, ohne dabei das Basaltonusniveau bereits vollständig zu erreichen. Die Kontraktionskraft nähert sich den Normwerten, während Frequenz und Fluktuationen noch deutlich erhöht sind.

Bei einer Phentolamin-Applikation von $10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ entspricht das Kontraktionsverhalten weitgehend dem entsprechenden Aktivitätsmuster unter Normbedingungen.

$10^{-4} \text{ mol Phentolamin} \cdot \text{l}^{-1}$ bewirken wiederum eine deutliche Hemmung der phasischen Aktivität.

4.3.2. Der Effekt steigender Adrenalin-Konzentrationen auf die Spontanaktivität der V. portae

Adrenalin wurde in einer Konzentration von 10^{-9} bis $10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ in normale KREBS-Lösung appliziert (Abb. 6 A-L). Bis zu einer Konzentration des Adrenalins von $10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ unterliegt nur das phasische Aktivitätsmuster einer Veränderung. So ist bei den normotonen Präparaten im Konzentrationsbereich von 10^{-9} bis $3 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ ein stetiger Zuwachs der Kontraktions-

amplituden zu beobachten, der bei $3 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ 114 % des Normwertes erreicht. Auch die Kontraktionsfrequenz nimmt zu, um bei dieser Konzentrationsstufe mit 2,16 Kontraktionen/Min. ihr Maximum zu erreichen. Eine weitere Steigerung der Adrenalinosis auf $10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ bewirkt einen sprunghaften Anstieg der Kontraktionskraft um weitere 19 %, während die Kontraktionsfrequenz wieder leicht abfällt (-2 %). Die Gefäße der spontan hypertensiven Ratten verhalten sich mit einigen quantitativen Abweichungen entsprechend denen der Wistar-Kyoto-Ratten. So erreicht die Kontraktionsfrequenz hier bei einer Adrenalin-Konzentration von $10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ ihr Maximum, das ungefähr 8 % über dem Normwert liegt. Danach fällt sie wieder ab, um bei Adrenalin $10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ mit 1,31 Kontraktionen pro Minute ca. 3 % unter der Norm zu liegen.

Während die Kontraktionskraft im Bereich des Adrenalins von 10^{-9} bis $10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ eine geringe schrittweise Steigerung erfährt, die durchschnittlich bei ca. 2 % liegt, bewirkt die erneute Adrenalin-Applikation eine deutliche Zunahme der Kontraktionsamplituden um 13 % ($3 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) bzw. 8 % ($10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$).

Die Zeitdauer der einzelnen Kontraktionskomplexe ist sowohl bei den normotonen als auch bei den spontan hypertensiven Präparaten einigen Schwankungen unterworfen. Insgesamt unterliegt aber auch sie einer steten Steigerung, so daß bei Adrenalin $10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ 120 % (WKY) bzw. 128 % (SHR) des Normwertes festzustellen sind.

Ab einer Adrenalin-Konzentration von $3 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ im Inkubationsmedium kommt es zu einer kurzfristigen, später anhaltenden tonischen Spannungszunahme, die von einer hochfrequenten phasischen Aktivität überlagert ist. Der initiale tonische Spannungsanstieg zeigt eine deutliche Konzentrationsabhängigkeit. Er erreicht unmittelbar nach Applikationsbeginn seinen Höhepunkt, um dann einer kontinuierlichen Relaxation zu unterliegen, wobei nur bei Adrenalin $3 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ das Basaltonusniveau wieder erlangt wird. Bei dieser Konzentrationsstufe erfährt auch die Kontraktionskraft ihre letzte Steigerung um weitere 6,5 % (WKY) bzw. 6 % (SHR). Höhere Adrenalin-Konzentrationen bewirken eine zunehmende Abschwächung der Kontraktionskraft, die schließlich bei Adrenalin $10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ nur noch $0,21 \times 10^{-2} \text{ N}$ beträgt (WKY), während sie bei den spontan hypertensiven Präparaten nahezu vollständig erlischt.

4.3.2.1. Der Effekt von Phentolamin in Anwesenheit von Adrenalin

Die Applikation von Phentolamin bei Anwesenheit von Adrenalin ($10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) wird von den Gefäßen der normotonen sowie der spontan hypertensiven Ratten gleichermaßen beantwortet (Abb. 6 M-R). Während bei einer Konzentration des Phentolamins von $10^{-7} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ im Inkubationsmedium kein Einfluß auf das Kontraktionsverhalten der V.portae zu beobachten ist, bewirken höhere Konzentrationen eine teilweise Reversion der Veränderungen im Kontraktionsverhalten, die sich in einer Relaxation äußern, so daß bei Phentolamin $10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ das Basaltonusniveau erreicht wird. Die phasische Aktivität bleibt durch hochfrequente, sich überlagernde Komplexe charakterisiert, die allerdings an Kontraktionskraft gewinnen. So werden bei Phentolamin $3 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ mit 0,41 (WKY) bzw. $0,56 \times 10^{-2} \text{ N}$ (SHR) 52 bzw. 48 % der entsprechenden Normwerte erreicht.

Die weitere Steigerung der Phentolamin-Konzentration auf $10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ bewirkt eine starke Hemmung der phasischen Aktivität bis zum nahezu vollständigen Verschwinden der Kontraktionskomplexe.

Bei Reinkubation in normaler KREBS-Lösung ist eine allmähliche Rückkehr zum normalen Spontanaktivitätsmuster festzustellen, ohne daß nach 30 Minuten bereits Normwerte erreicht werden.

4.3.3. Der Effekt von Orciprenalin auf die Spontanaktivität der V. portae

Orciprenalin wurde im Konzentrationsbereich von 10^{-9} bis $3 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ in normale KREBS-Lösung appliziert (Abb. 7 A-J). Es bewirkt eine kontinuierliche Abnahme der Kontraktionsfrequenz bei gleichzeitiger Steigerung der Zeitdauer der einzelnen Kontraktionskomplexe. Während die Kontraktionskraft zunächst leicht abnimmt, so daß bei $3 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ Werte erreicht werden, die ca. 5 % unter der Norm liegen, erfährt sie bei weiterer Erhöhung der Orciprenalin-Konzentration eine Steigerung. So sind bei Orciprenalin $3 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ folgende Abweichungen von den Normwerten festzustellen:

Kontraktionsfrequenz / Min.:	WKY: - 30 %
	SHR: - 25 %
Kontraktionskraft ($N \times 10^{-2}$):	WKY: + 30 %
	SHR: + 25 %
Zeitdauer der einzelnen Kontraktionskomplexe:	WKY: + 47 %
	SHR: + 32 %

Die Anzahl der Fluktuationen pro Einzelkontraktionskomplex unterliegt starken Schwankungen. Es läßt sich dabei bei den Präparaten der normotonen Ratten im Gegensatz zu denen der spontan hypertensiven ein Zuwachs von ca. 140 % beobachten. Die tonische Komponente des Kontraktionsgeschehens bleibt bei allen Gefäßen durch die Einwirkung von Orciprenalin unbeeinflußt.

4.3.3.1. Die Beeinflussung des Orciprenalineffekts auf die Spontanaktivität durch Phentolamin

Die Veränderungen des Aktivitätsmusters, die durch die Applikation von Phentolamin im Konzentrationsbereich von 10^{-7} bis 10^{-4} mol $\cdot$ l $^{-1}$ in Anwesenheit von Orciprenalin (3×10^{-5} mol $\cdot$ l $^{-1}$) (Abb. 7 J-O) hervorgerufen werden, erstrecken sich ebenfalls ausschließlich auf die phasische Komponente. Im Bereich von 10^{-7} bis 10^{-5} mol $\cdot$ l $^{-1}$ bewirkt Phentolamin Veränderungen im Kontraktionsverhalten, die denen unter Orciprenalineinwirkung entsprechen. Die Kontraktionsfrequenz nimmt um weitere 28 % (WKY) bzw. 10 % (SHR) ab, während die Kontraktionskraft einer Steigerung unterliegt (WKY: + 16 %, SHR: + 13 %).

Höhere Phentolamin-Konzentrationen führen bei den normotonen Gefäßen zu sich überlagernden Komplexen mit sprunghaft abnehmender Kontraktionskraft, die schließlich bei 10^{-4} mol $\cdot$ l $^{-1}$ mit $0,32 \times 10^{-2}$ N 67 % unter dem Normwert liegt. Bei den spontan hypertensiven Präparaten ist in diesem Konzentrationsbereich eine vermehrte Reduktion der Kontraktionsfrequenz (- 27 %) sowie der Kontraktionsamplituden zu beobachten. Letztere betragen bei Phentolamin 10^{-4} mol $\cdot$ l $^{-1}$ nur noch 56 % des Normwertes. Während die Zeitdauer der einzel-

nen Kontraktionskomplexe zunächst nur geringfügig zunimmt, erfährt sie bei Phentolamin $10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ eine deutliche Steigerung um 58 % (WKY) bzw. 48 % (SHR).

4.3.4. Der Effekt von Dopamin auf die Spontanaktivität der V. portae

Die Beeinflussung der Spontanaktivität durch Dopamin-Applikation im Konzentrationsbereich von 10^{-9} bis $3 \times 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ ist in Abbildung 8 A-M dargestellt.

Bis zu einer Konzentration von Dopamin $10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ ist ein stetes Ansteigen der Kontraktionskraft der phasischen Aktivität festzustellen. Die Steigerung beträgt am hypertensiven Präparat durchschnittlich 96 %, am normotonen 81 %.

Bei kontinuierlicher Reduktion der Kontraktionsfrequenz (WKY: -31 %, SHR: -46 %), nimmt die Anzahl der Fluktuationen sowie die Dauer der einzelnen Kontraktionskomplexe zu (Fluktuationen: WKY: +138 %, SHR: +131 %; Komplexdauer: WKY: +89 %, SHR: +102 %). Während das Aktivitätsmuster der spontan hypertensiven Präparate auch im Konzentrationsbereich von Dopamin 3×10^{-4} und $10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ den vorher beschriebenen Veränderungen unterworfen ist, reagieren die Gefäße der normotonen Ratten zunächst mit einem geringgradigen, bei $10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ dann deutlichen initialen tonischen Spannungsanstieg. Kontraktionskraft sowie die Dauer der einzelnen Kontraktionskomplexe unterliegen weiterhin einer Steigerung. Dagegen ist eine Abnahme der Fluktuationen bei gleichzeitiger Frequenzerhöhung zu beobachten.

Eine Konzentration von $3 \times 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ führt bei allen Präparaten zu einer weitgehenden Unterdrückung der phasischen Aktivität.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß die durch Dopamin hervorgerufenen Veränderungen des Spontanaktivitätsmusters zumindest bis zu einer Konzentration des Dopamins von $10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ bei den Präparaten von SHR und WKY weitgehend übereinstimmen.

4.3.4.1. Die Beeinflussung der Dopamin-Wirkung auf die Spontanaktivität der Pfortader durch Phentolamin

Die Applikation von Phentolamin bei Anwesenheit von Dopamin $3 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ (Abb. 8 N-P) bewirkt bei allen Präparaten eine geringfügige Verstärkung der durch die Dopamin-Einwirkung hervorgerufenen Veränderungen des Kontraktionsgeschehens. Reinkubation in normaler KREBS-Lösung zeigt zumindest bei den Gefäßen der spontan hypertensiven Ratten eine gewisse Reinduktion der phasischen Aktivität, ohne daß nach ca. 15 Minuten bereits wieder das normale Spontanaktivitätsmuster zu beobachten wäre.

4.3.5. Der Effekt von Dobutamin auf die Spontanaktivität der V.portae

Die Applikation von Dobutamin im Konzentrationsbereich von 10^{-7} bis $10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ in normale KREBS-Lösung (Abb. 9 A-G) bewirkt eine Veränderung der phasischen Komponente der Spontanaktivität der V.portae, die sich in einer Abnahme der Kontraktionsfrequenz äußert, welche zunächst langsam, ab Dobutamin $10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ jedoch sprunghaft erfolgt. So sind bei einer Konzentration von $10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ mit 1,24 (WKY) bzw. 1,48 (SHR) Kontraktionen/Min. um 32 % bzw. 11 % geringere Werte als unter Normbedingungen festzustellen. Die Fluktuationen erfahren ab $10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ eine deutliche Steigerung, so daß bei $10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ die Werte 70 % (WKY) bzw. 100 % (SHR) über denen der Norm liegen. Die durchschnittliche Zeitdauer der einzelnen Kontraktionen verlängert sich bis zur Konzentrationsstufe von $3 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ um 34 % (WKY) bzw. 32 % (SHR). Eine weitere Steigerung der Dobutamin-Dosis führt hingegen wieder zu einer deutlichen Verkürzung um 14 % (WKY) bzw. 10 % (SHR). Dabei unterliegen der Zeitraum bis zum Erreichen des Kontraktionsmaximums wie auch die Zeit vom Kontraktionsmaximum bis zur Relaxation gleichermaßen den oben beschriebenen Veränderungen. Die Kontraktionskraft erreicht bei Dobutamin $10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ ihr Maximum mit Werten, die 46 % (WKY) bzw. 14 % (SHR) über denen der Norm liegen. Eine weitere Erhöhung der Dobutamin-Dosis bewirkt einen Abfall der Kontraktionsamplituden um 15 % (WKY) bzw. 17 % (SHR) bei $3 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$, sowie um weitere 30 % (WKY) bzw. 32 % (SHR) bei $10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß die durch Dobutamin hervorgerufenen Veränderungen abgesehen von der Anzahl der Fluktuationen bei den Gefäßen der SHR-Ratten deutlich geringer ausgeprägt sind als bei den normotonen Kontrollpräparaten.

4.3.5.1. Die Wirkung von Phentolamin in Anwesenheit von Dobutamin

Die Applikation von Phentolamin in einem Konzentrationsbereich von 10^{-6} bis $3 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ zu Dobutamin $10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ (Abb. 9 H-J) führt bei allen Gefäßen zu einer zunehmenden Hemmung der phasischen Aktivität bis zum nahezu vollständigen Verschwinden der Kontraktionskomplexe. So beträgt die Kontraktionskraft bei $3 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ nur noch 0,08 (WKY) bzw. $0,13 \times 10^{-2} \text{ N}$ (SHR).

Reinkubation in normaler KREBS-Lösung bewirkt eine Reinduktion der phasischen Spontanaktivität, ohne daß nach 30 Minuten das unter Normbedingungen charakteristische Aktivitätsmuster bereits vollständig erreicht wäre.

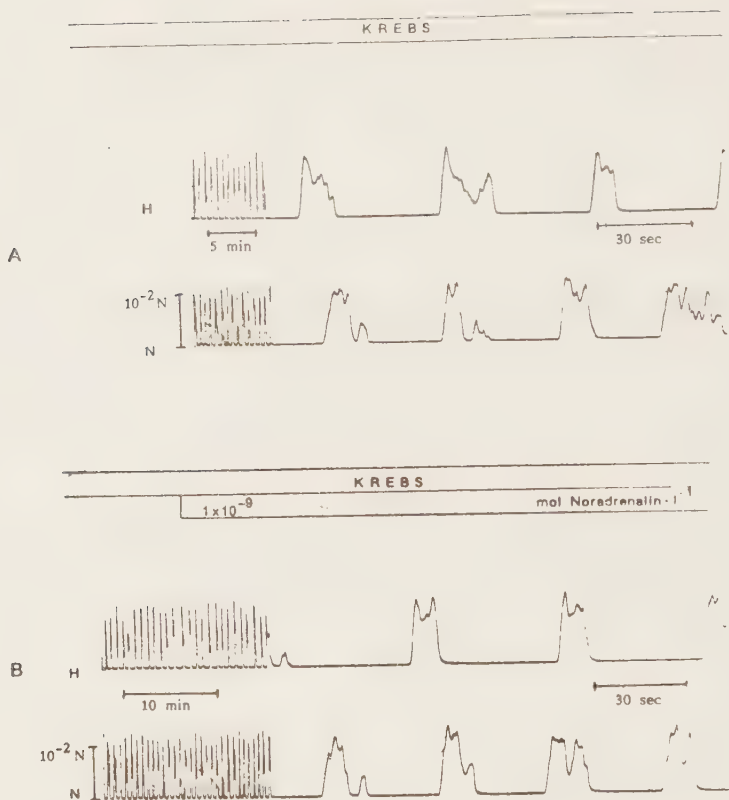


Abb. 5 A bis O: Fortlaufende Originalregistrierungen des Effekts steigender Noradrenalin-Konzentrationen auf die Spontanaktivität der isolierten V. portae der Ratte sowie des Effekts einer Phentolaminapplikation bei Anwesenheit von Noradrenalin. Nähere Erläuterungen finden sich im laufenden Text.

Abb. 5, Teil I (A, B)

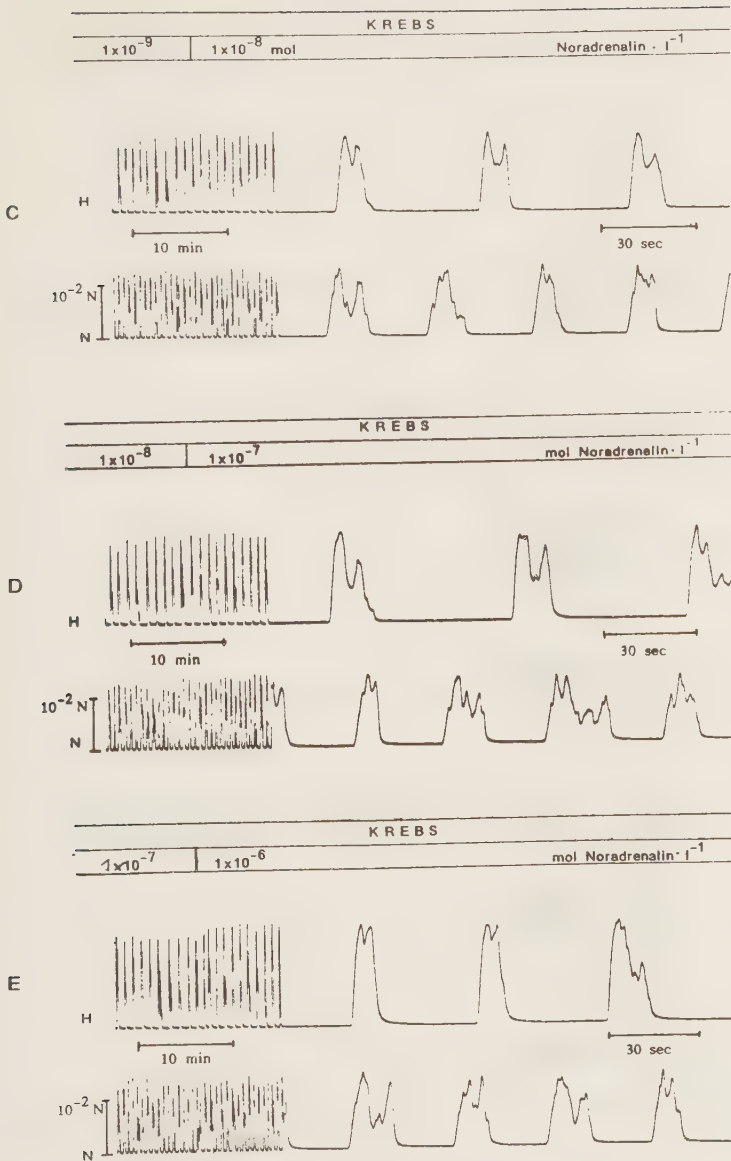


Abb. 5, Teil II (C bis E)

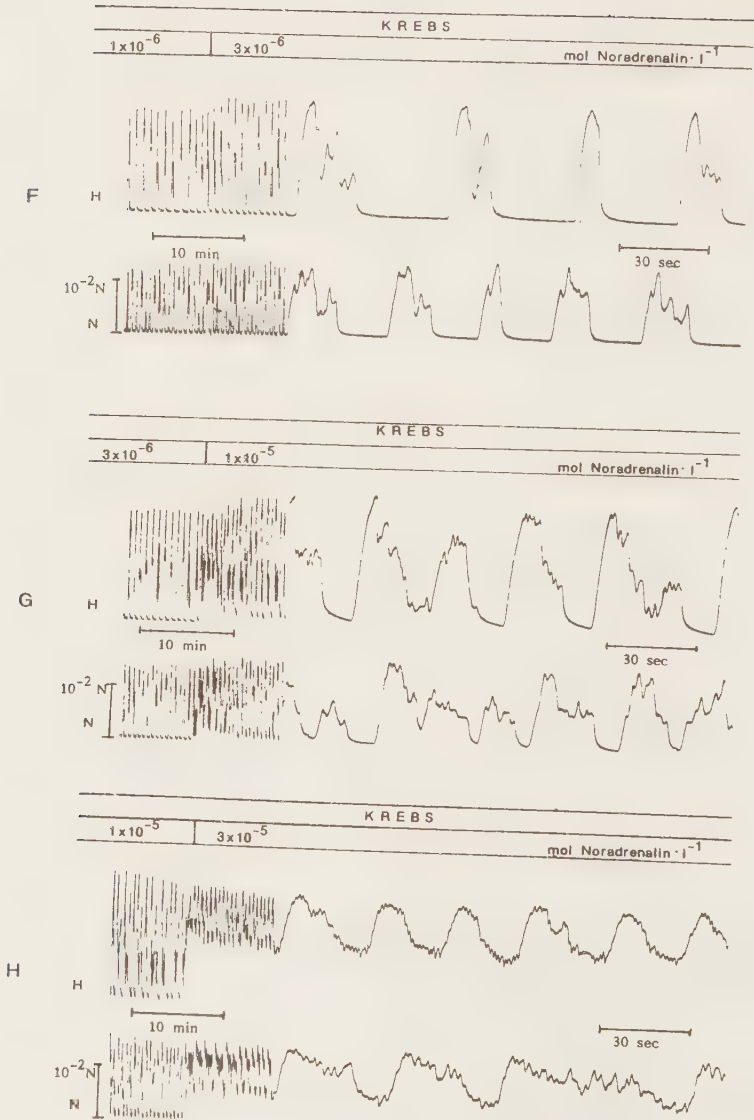


Abb. 5, Teil III (F bis H)

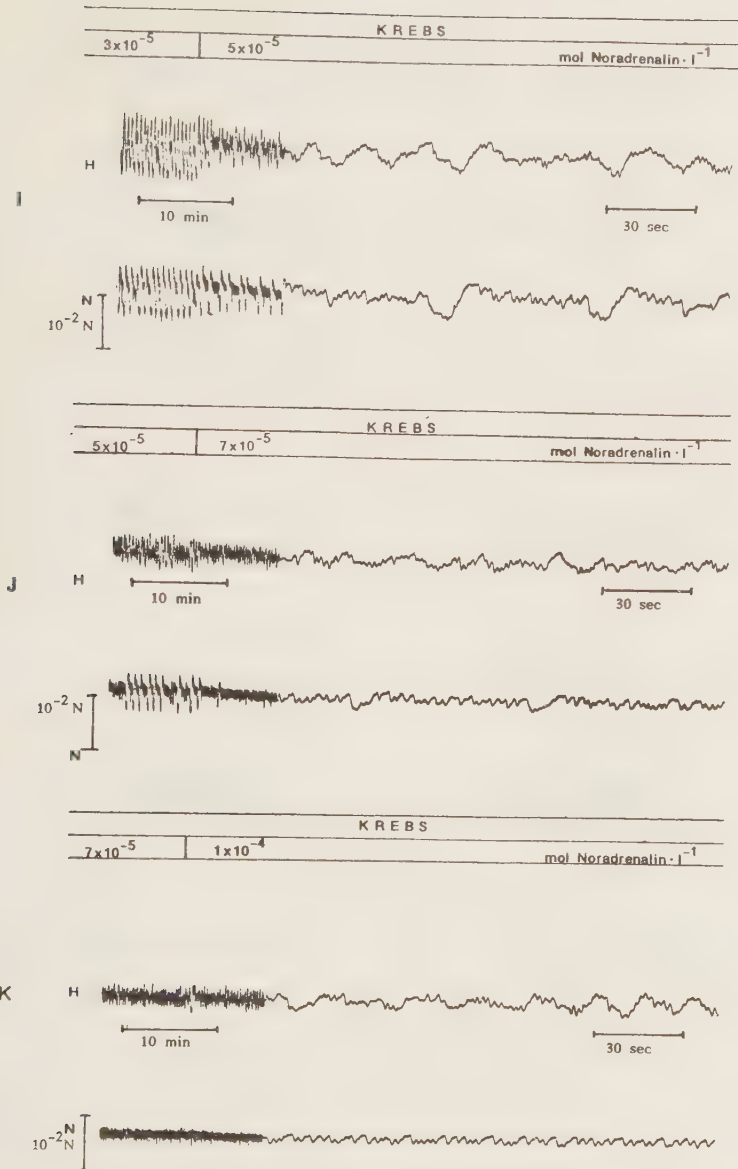


Abb. 5, Teil IV (I bis K)

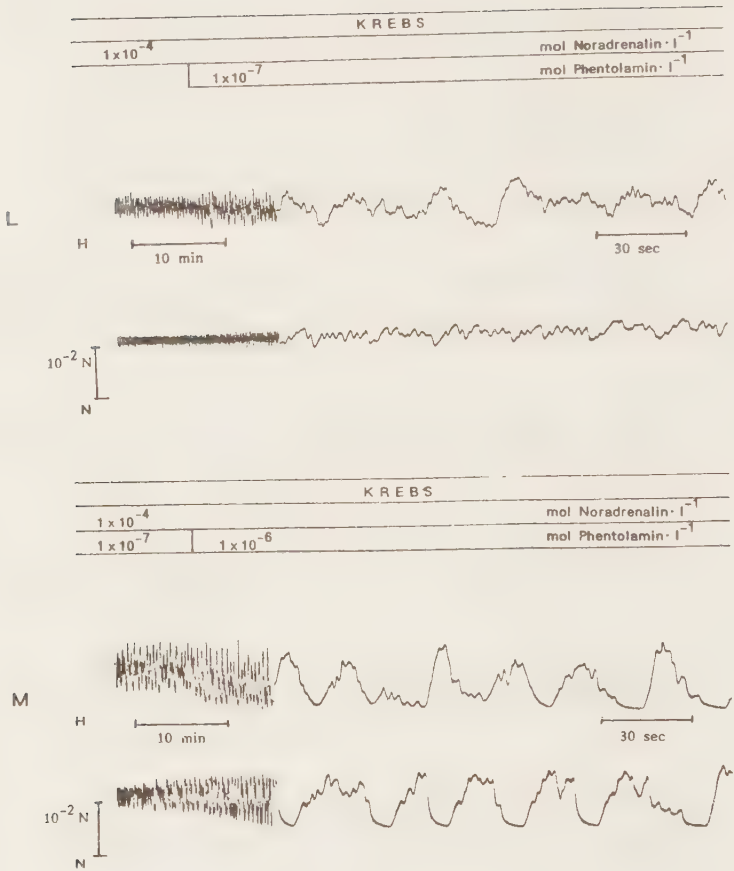


Abb. 5, Teil V (L, M)

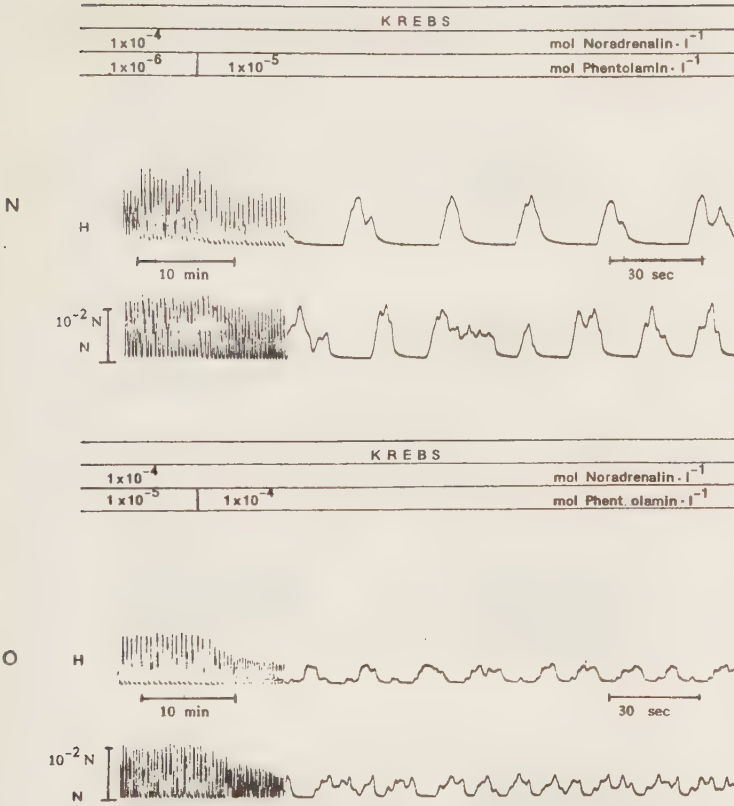


Abb. 5, Teil VI (N, O)

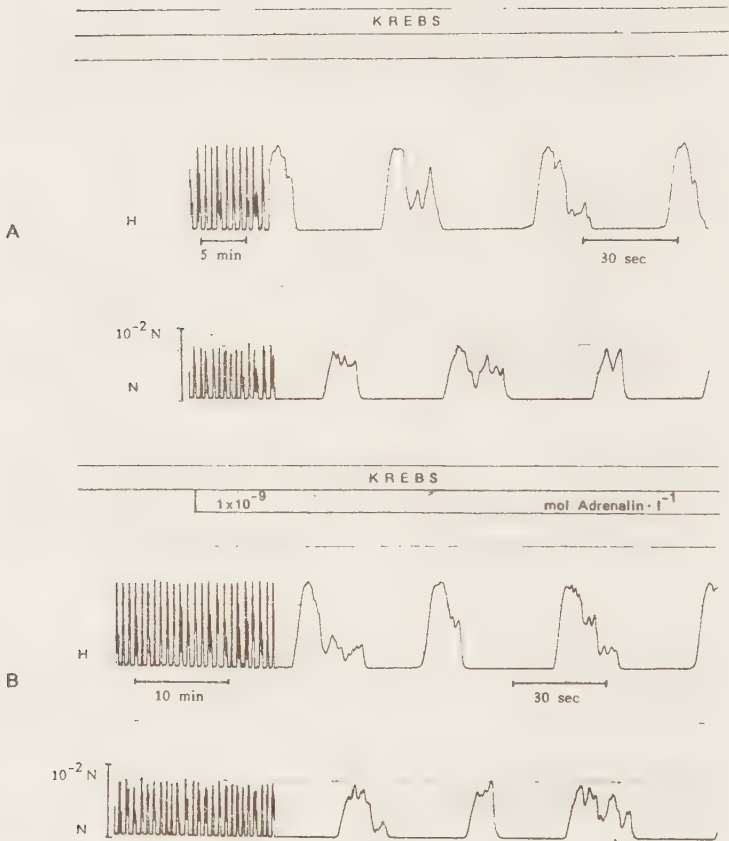


Abb. 6 A bis R: Fortlaufende Originalregistrierungen des Effekts steigender Adrenalin-Konzentrationen auf die Spontanaktivität der Rattenportader sowie des Effekts einer Phentolaminapplikation bei Anwesenheit von Adrenalin. Die Erläuterungen zu den Abbildungen finden sich im laufenden Text.

Abb. 6, Teil I (A, B)

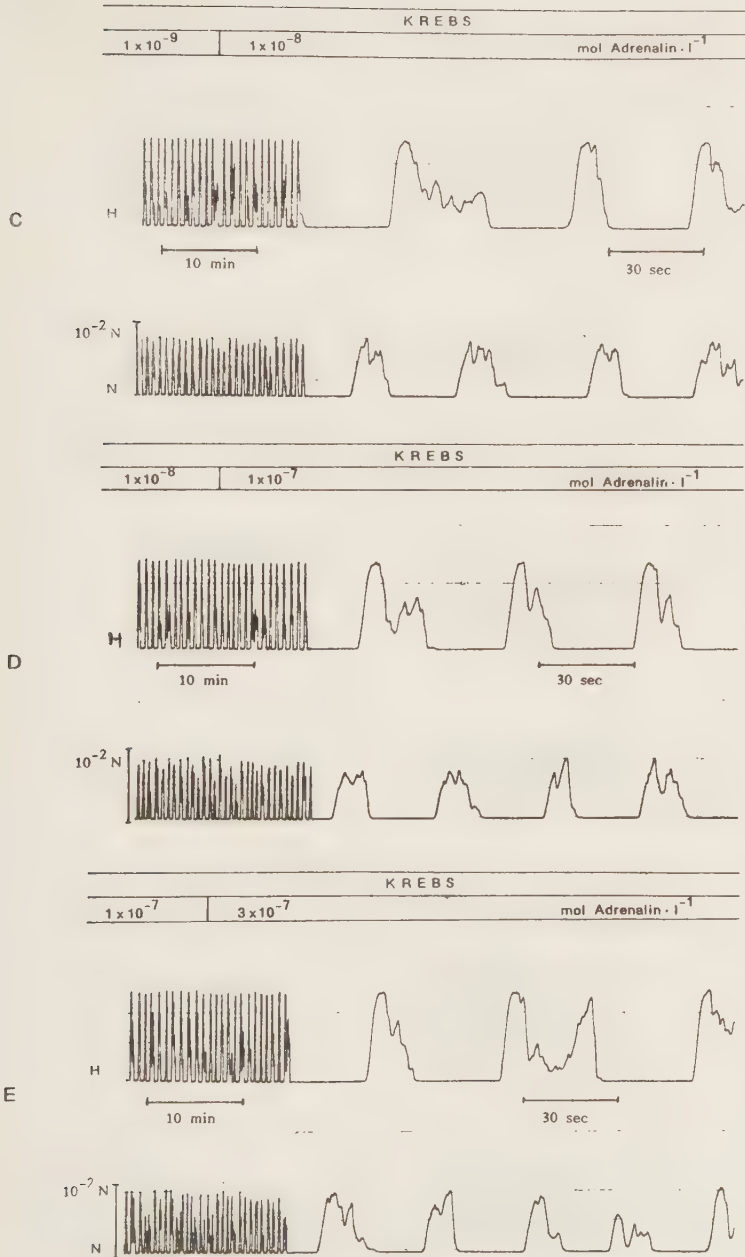


Abb. 6, Teil II (C bis E)

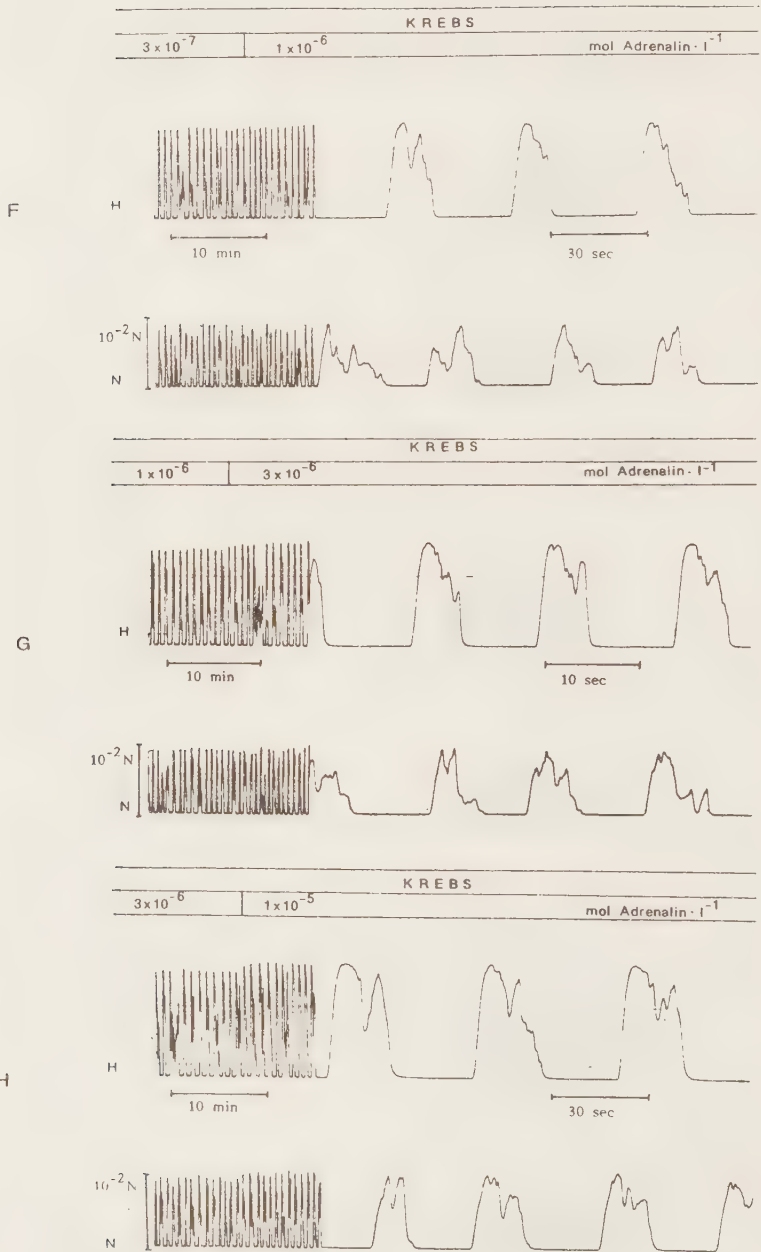


Abb. 6, Teil III (F bis H)

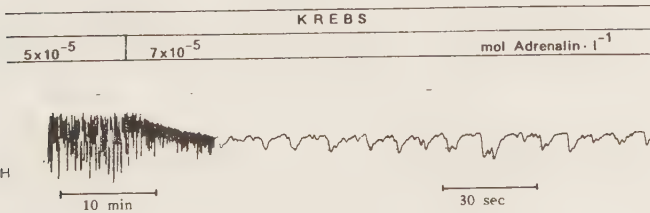
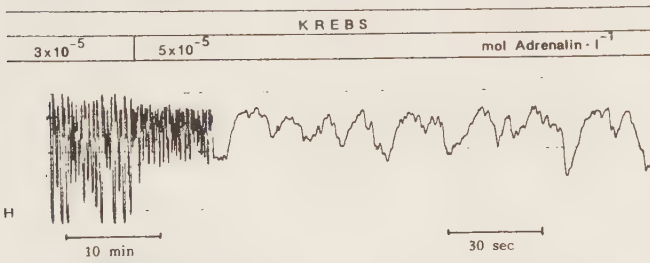
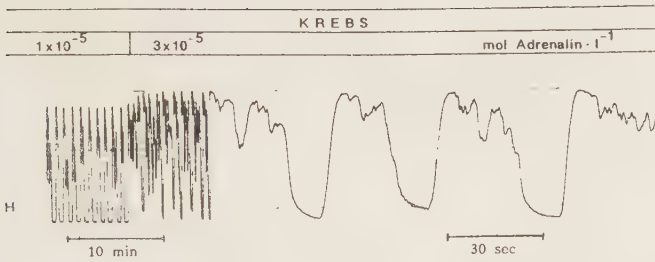
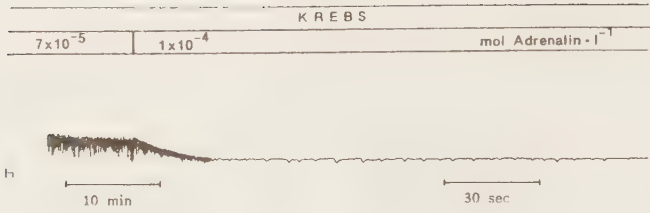
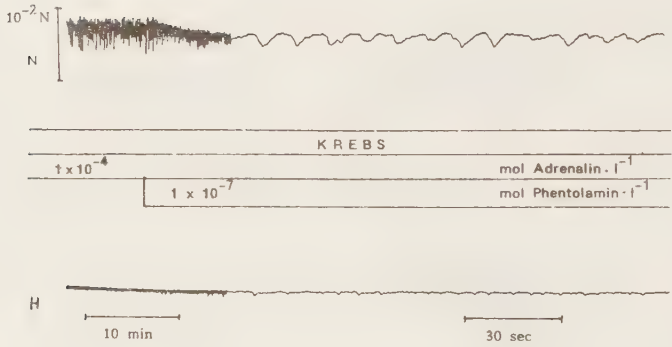


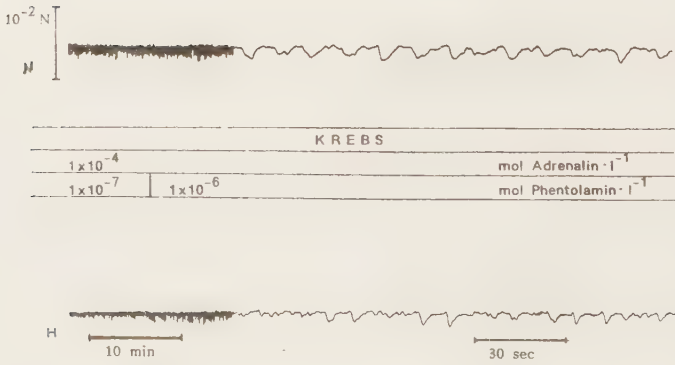
Abb. 6, Teil IV (I bis K)



L



M



N



Abb. 6, Teil V (L bis N)

KREBS		
1×10^{-4}		mol Adrenalin $\cdot l^{-1}$
1×10^{-5}	1×10^{-5}	mol Phentolamin $\cdot l^{-1}$

O



KREBS		
1×10^{-4}		mol Adrenalin $\cdot l^{-1}$
1×10^{-5}	3×10^{-5}	mol Phentolamin $\cdot l^{-1}$

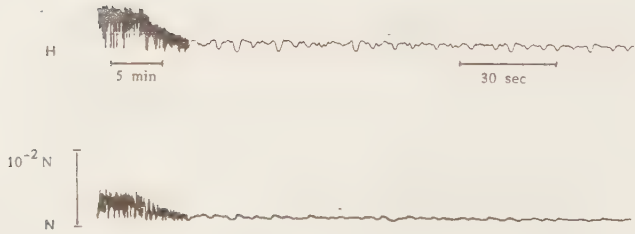
P



Abb. 6, Teil VI (O, P)

KREBS			
1×10^{-4}			$\text{mol Adrenalin} \cdot \text{l}^{-1}$
3×10^{-5}	1×10^{-4}		$\text{mol Phentolamin} \cdot \text{l}^{-1}$

Q



KREBS	
$1 \times 10^{-4} \text{ mol A}$	
$1 \times 10^{-4} \text{ mol Ph}$	

R

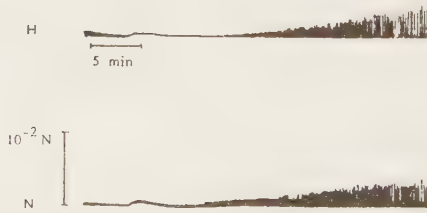


Abb. 6, Teil VII (Q, R)

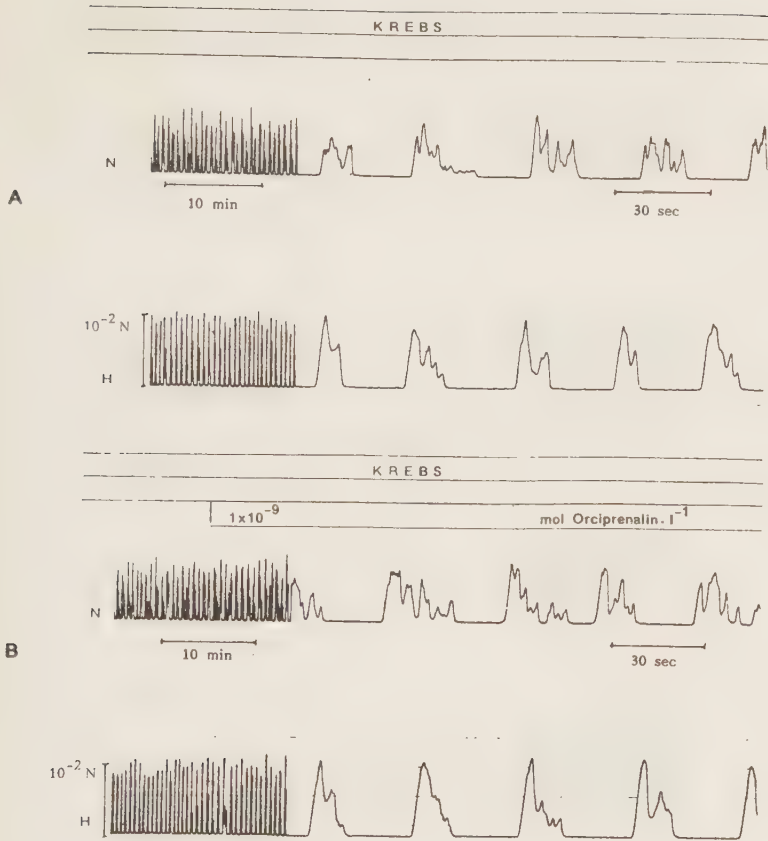


Abb. 7 A bis O: Fortlaufende Originalregistrierungen des Effekts steigender Orciprenalin-Konzentrationen auf die isometrische mechanische Spontanaktivität der isolierten V. portae der Ratte sowie des Effekts einer Phentolaminapplikation in Anwesenheit von Orciprenalin. Erläuterungen zu den Abbildungen sind im Text zu finden.

Abb. 7, Teil I (A, B)

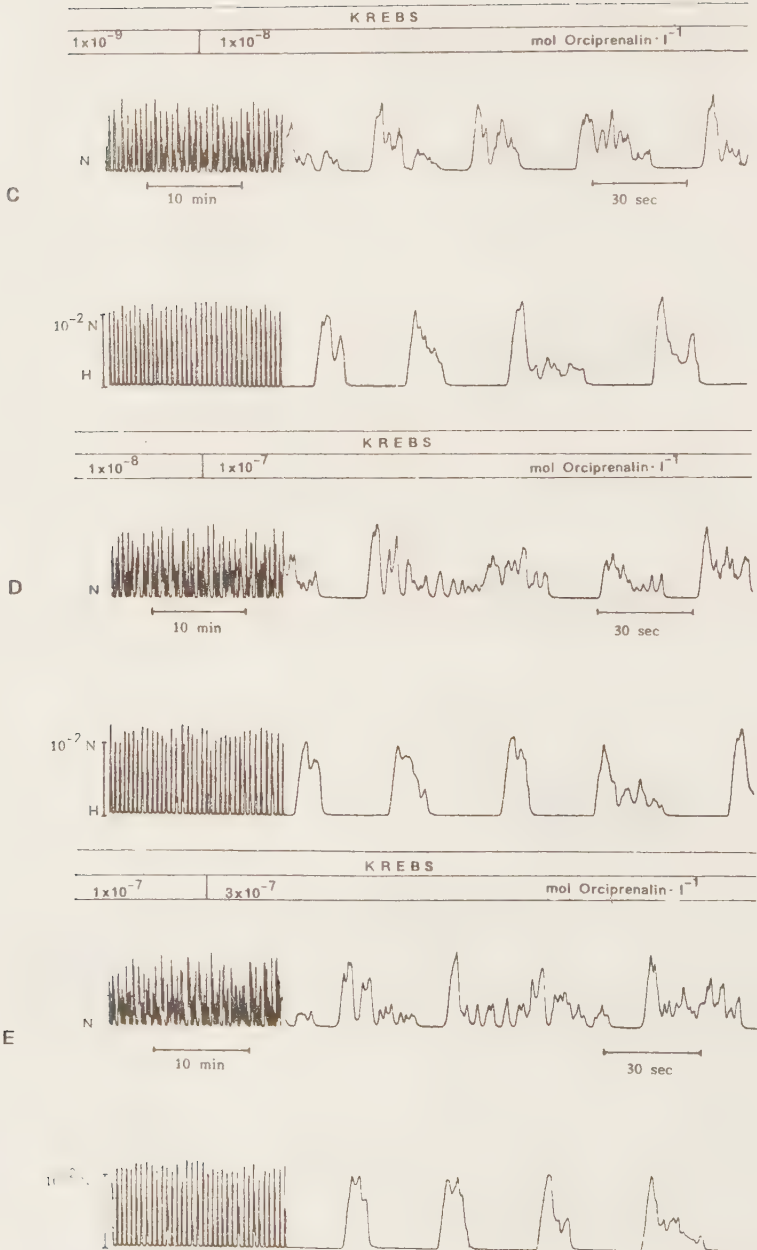


Abb. 7, Teil II (C bis E)

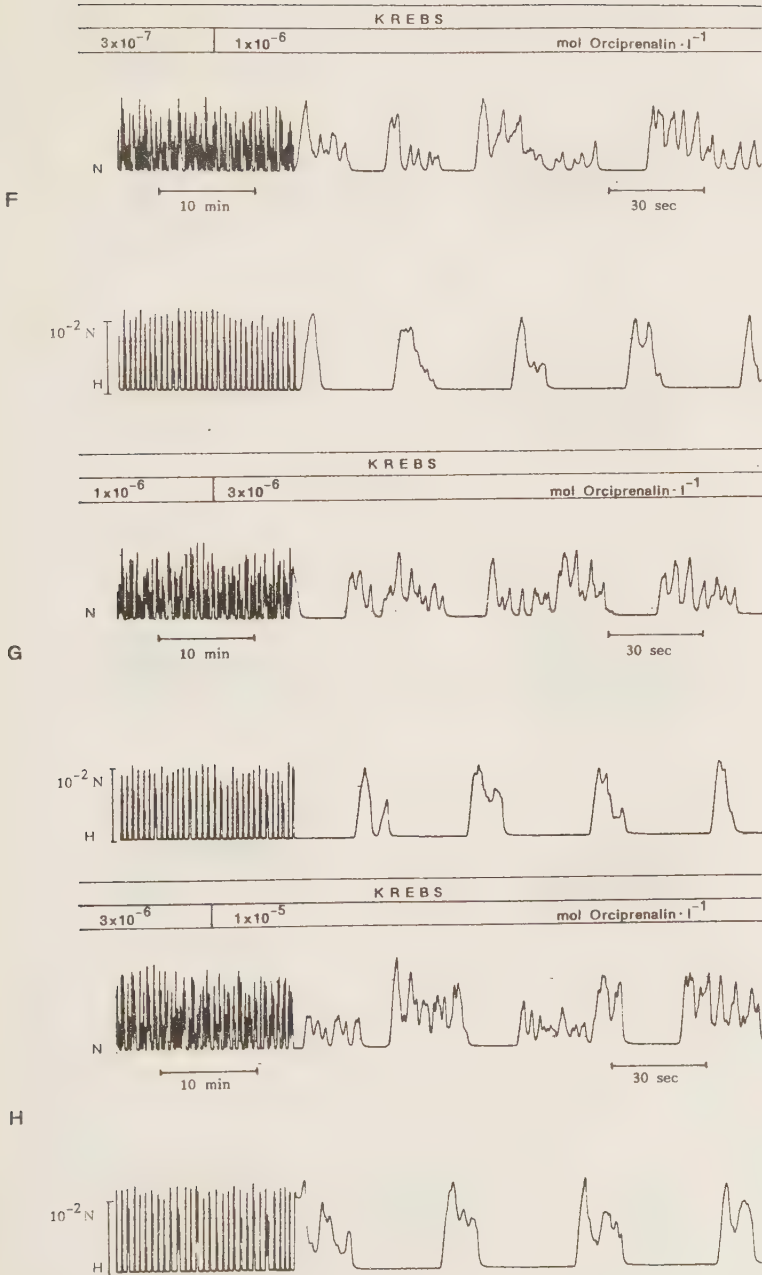


Abb. 7, Teil III (F bis H)

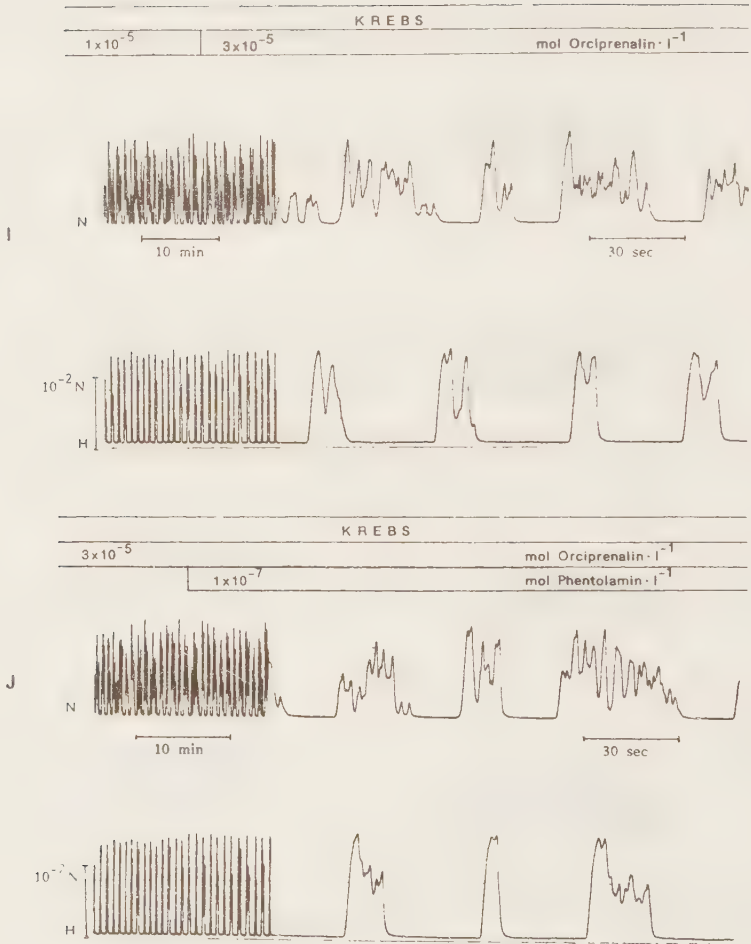
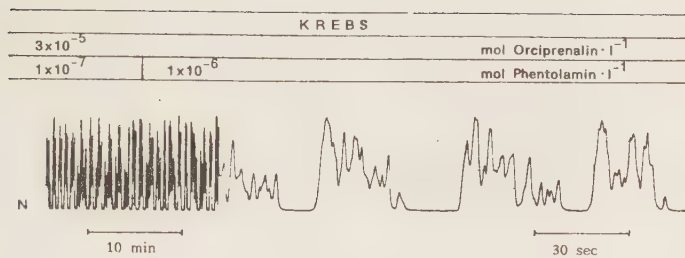


Abb. 7, Teil IV (I, J)

K



L



Abb. 7, Teil V (K, L)

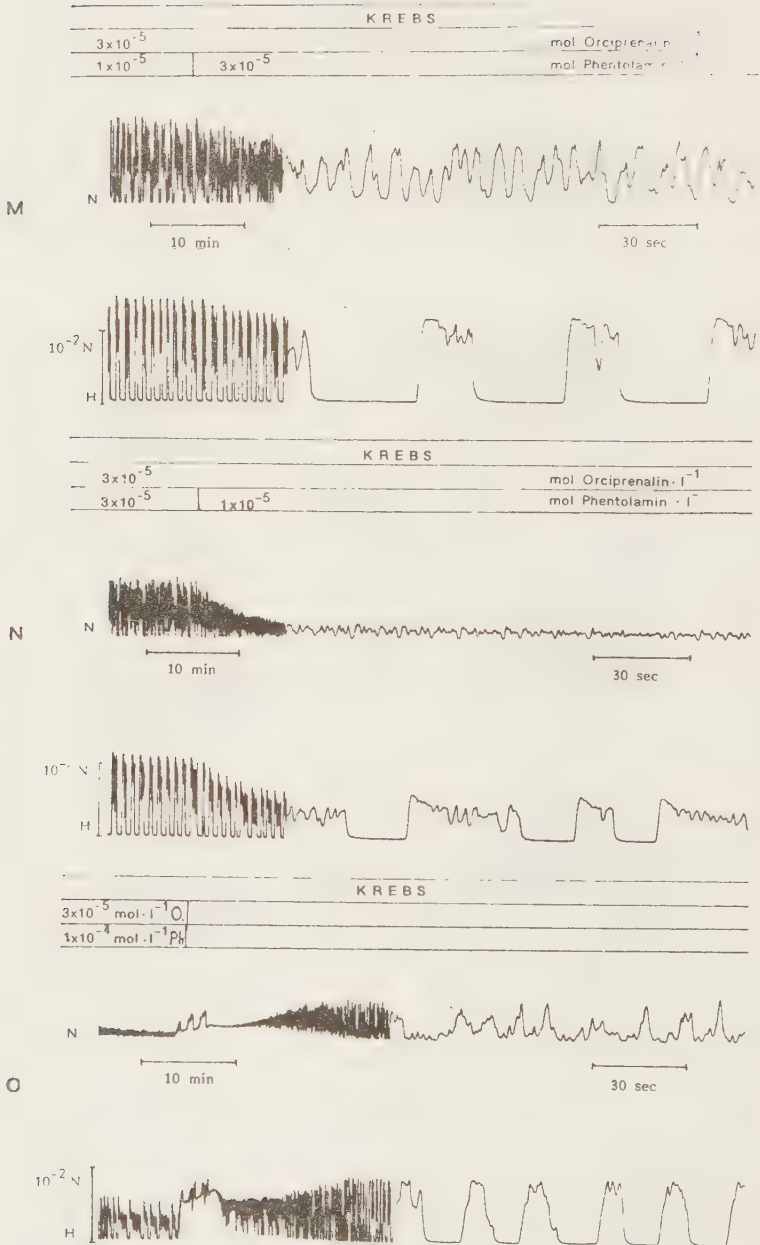


Abb. 7, Teil VI (M bis O)



Abb. 8 A bis P: Fortlaufende Originalregistrierungen des Effekts steigender Dopamin-Konzentrationen auf das isometrische mechanische Spontanaktivitätsverhalten der isolierten Rattenpfortader sowie des Effekts einer Phentolaminapplikation bei Anwesenheit von Dopamin. Erläuterungen zu diesen Abbildungen finden sich im Text.

Abb. 8, Teil I (A bis C)

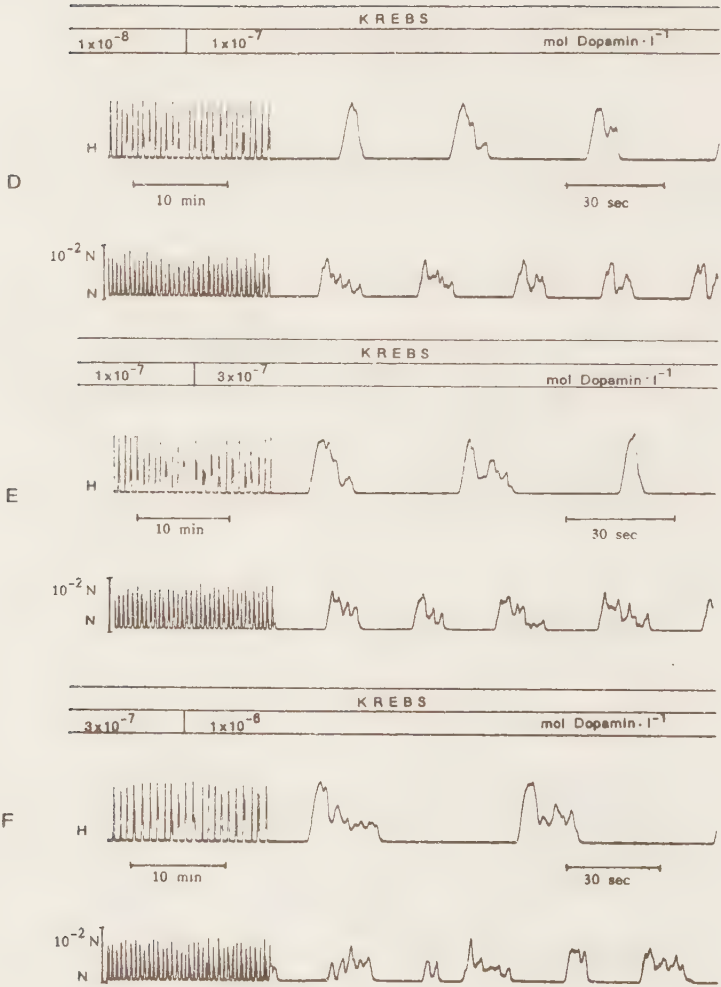


Abb. 8, Teil II (D bis F)

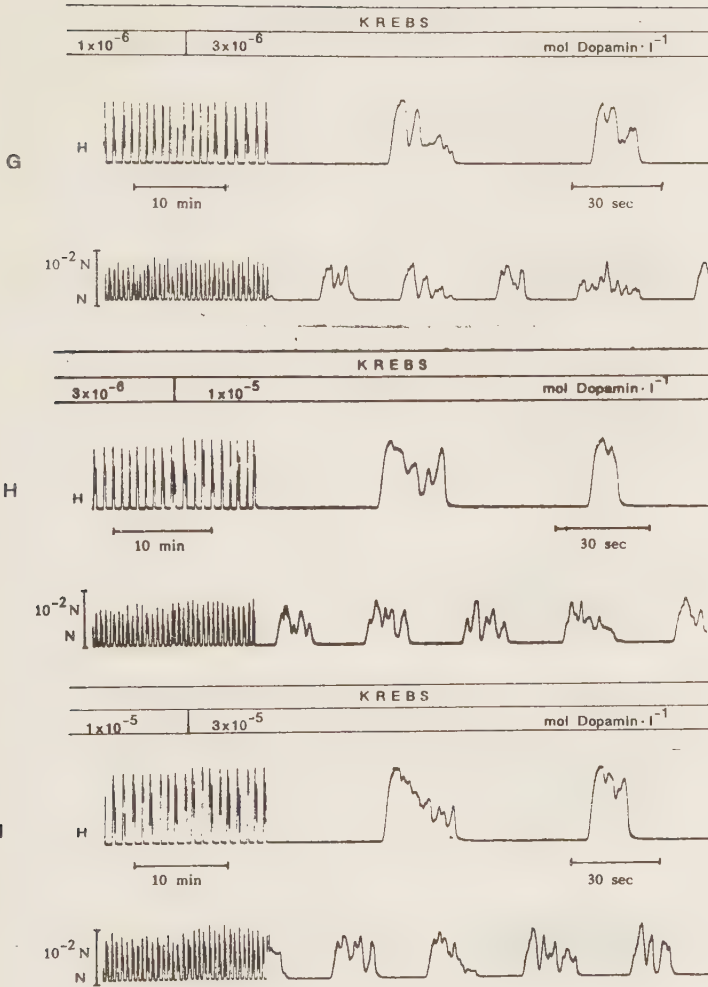


Abb. 8, Teil III (G bis I)

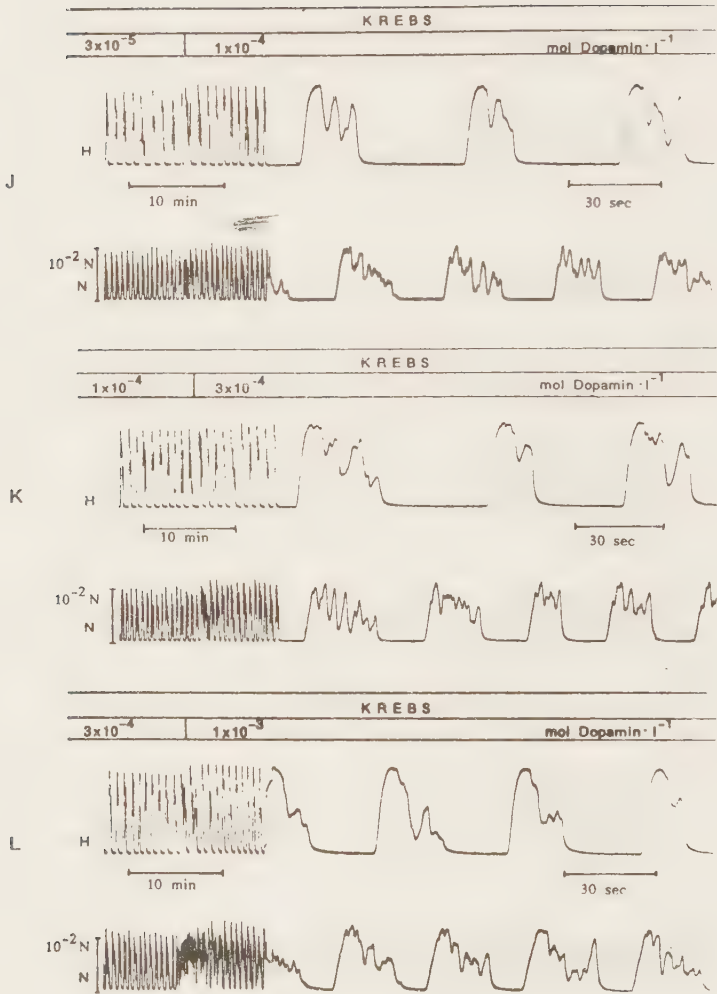


Abb. 8, Teil IV (J bis L)

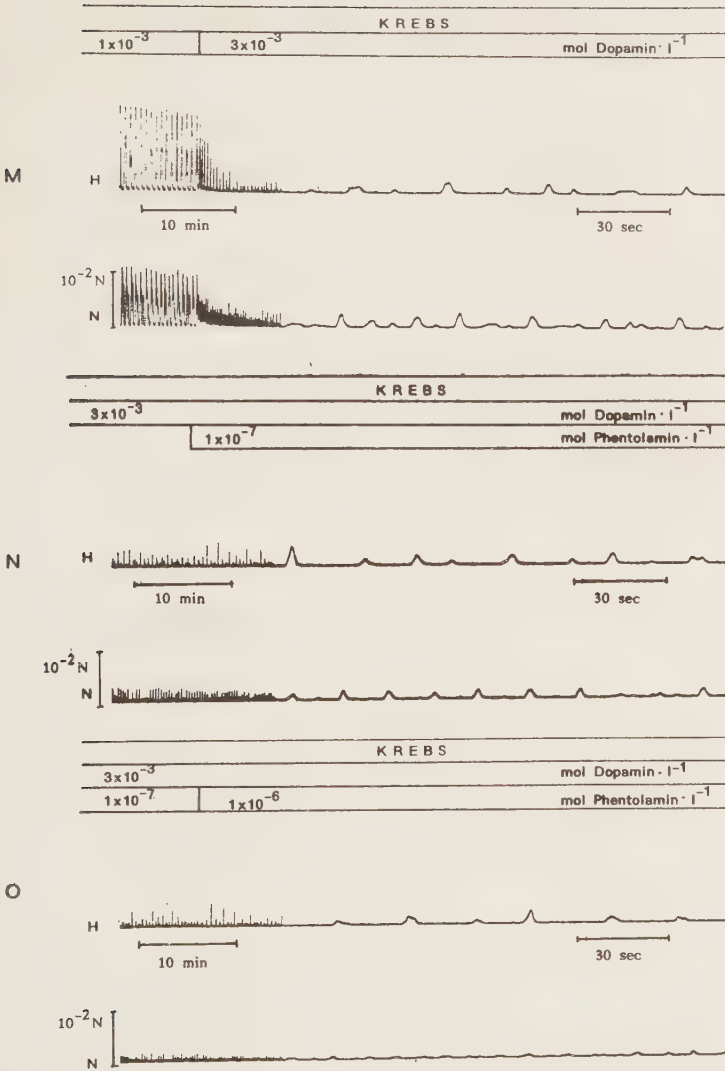


Abb. 8, Teil V (M bis O)

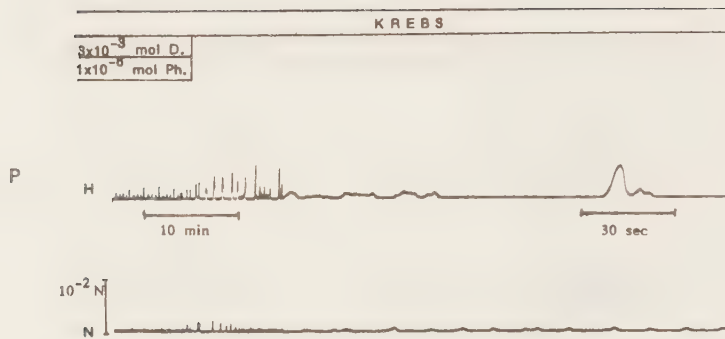


Abb. 8, Teil VI (P)

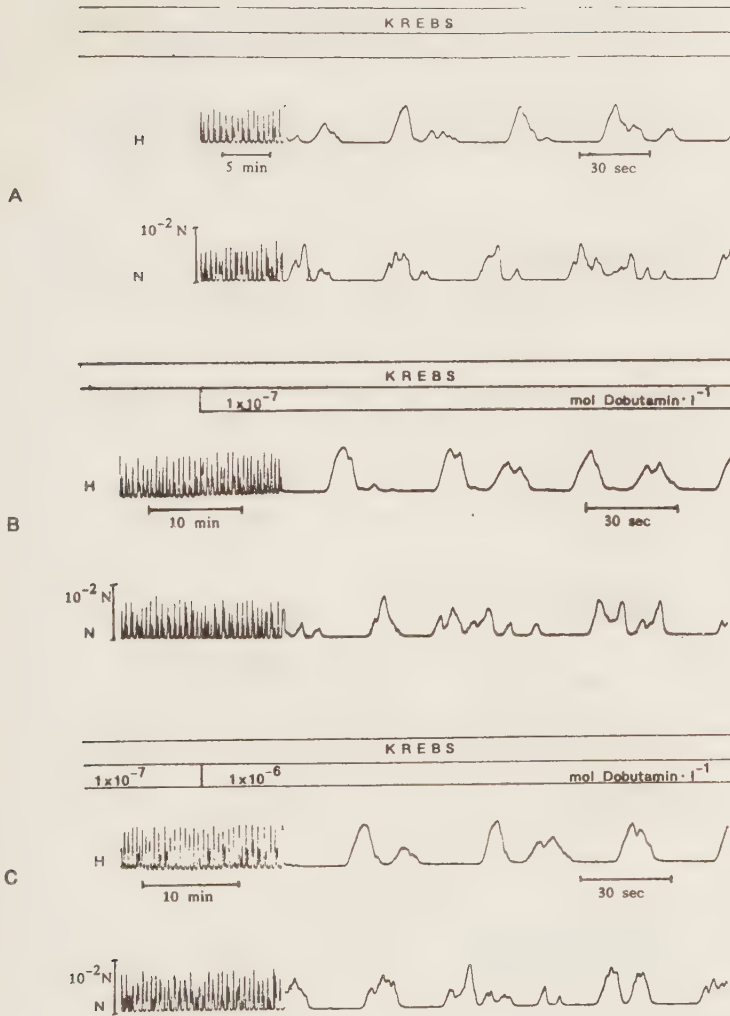


Abb. 9 A bis K : Fortlaufende Originalregistrierungen des Effekts steigender Dobutamin-Konzentrationen auf die Spontanaktivität der isolierten V. portae sowie des Effekts einer Phentolaminapplikation bei Anwesenheit von Dobutamin im Inkubationsmedium. Nähere Erläuterungen finden sich im Text.

Abb. 9, Teil I (A bis C)

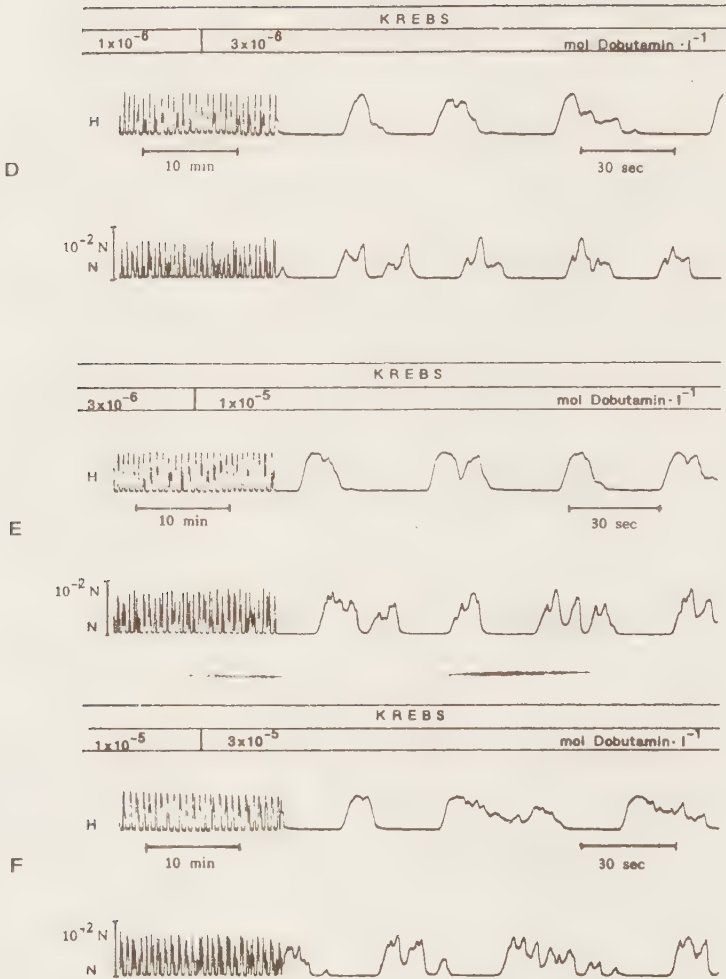


Abb. 9, Teil II (D bis F)

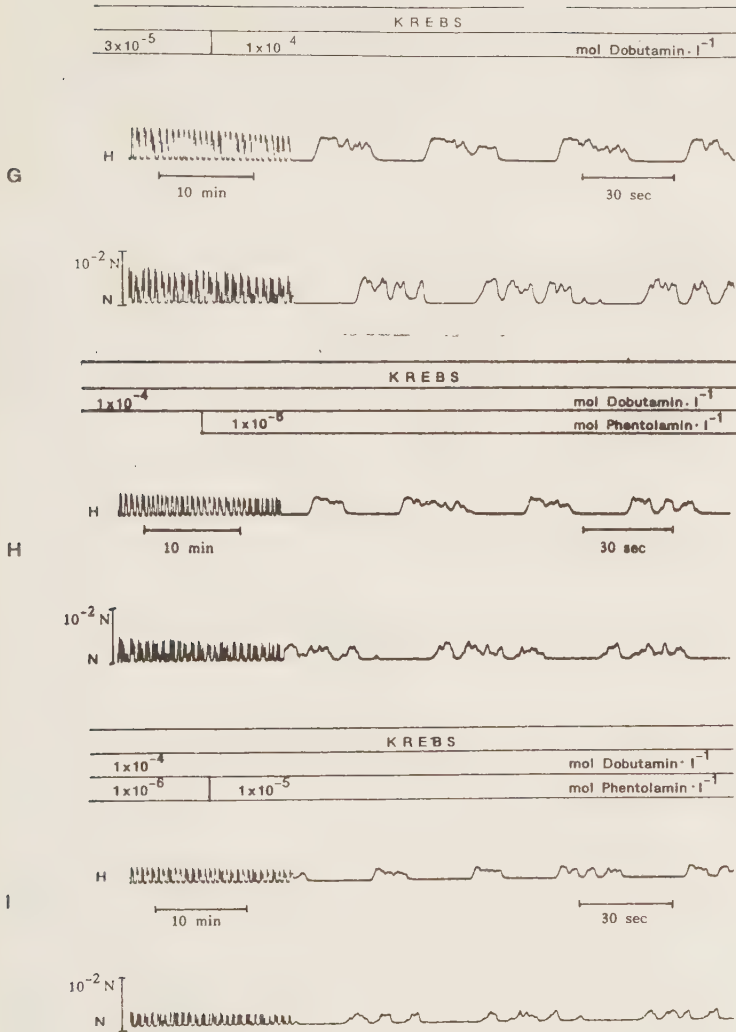


Abb. 9, Teil III (G bis I)

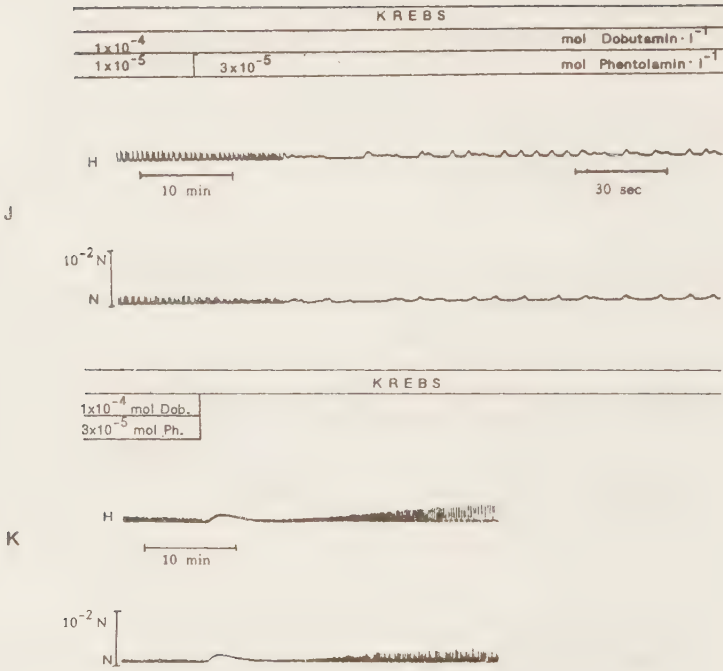


Abb. 9, Teil IV (J, K)

4.5. DER EFFEKT UNTERSCHIEDLICHER ALPHAREZEPTORENBLOCKER AUF DIE MECHANISCHE SPONTANAKTIVITÄT DER ISOLIERTEN V. PORTAE NORMOTONER UND SPONTAN HYPERTENSIVER RATTEN UND DESSEN BEEINFLUSSBARKEIT DURCH NORADRENALIN BZW. ADRENALIN

Um den Wirkungsmechanismus der Katecholamine besser analysieren zu können, untersuchten wir sowohl den alleinigen Effekt einer Alpharezeptorblockade auf die Spontanaktivität, als auch deren Einflußnahme auf den Katecholamineffekt.

Im einzelnen verwendeten wir folgende Substanzen:

1. Prazosin, das einen spezifischen α_1 -Rezeptorenblocker darstellt,
2. Yohimbin, einen spezifischen α_2 -Antagonisten, und
3. Phentolamin, das α_1 - und α_2 -Rezeptoren gleichermaßen beeinflusst.

4.5.1. Der Effekt einer α_1 -Rezeptorenblockade durch Prazosin auf die Spontanaktivität der Pfortader

Die Abbildungen 10 A-F und 11 A-F zeigen in fortlaufender Originalregistrierung den Effekt einer α_1 -Rezeptorenblockade durch Prazosin auf die Spontanaktivität der V. portae.

Prazosin wurde im Konzentrationsbereich von 3×10^{-6} bis $10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ in die KREBS-Lösung appliziert. Das normale Spontanaktivitätsmuster der Pfortader unterliegt dabei einer Veränderung, die in einer schrittweisen Verminderung der Kontraktionsfrequenz bei gleichzeitiger Zunahme der Amplituden sowie der Anzahl der Fluktuationen ihren Ausdruck findet. Die einzelnen Kontraktionskomplexe werden länger.

Bei einer Konzentration des Prazosins von $10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ im Inkubationsmedium sind schließlich folgende durchschnittliche Abweichungen von den unter Normbedingungen gemessenen Werten zu beobachten:

	WKY	SHR
Kontraktionsfrequenz:	- 21 %	- 22 %
Kontraktionskraft:	+ 36 %	+ 24 %
Fluktuationen:	+ 96 %	+114 %
Zeitdauer einer Einzelkontraktion:	+ 72 %	+ 42 %

Die Veränderungen im Aktivitätsverhalten der Gefäße der normotonen und spontan hypertensiven Ratten stimmen in der Tendenz überein, jedoch sind die Zunahmen der Kontraktionskraft sowie der Zeitdauer der Einzelkontraktionskomplexe bei den hypertensiven Präparaten geringer.

4.5.1.1. Der Effekt von Noradrenalin auf die Spontanaktivität bei Anwesenheit von Prazosin

Die Anwesenheit von Prazosin $10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ in der KREBS-Lösung verhindert die normalerweise durch Noradrenalin induzierte Steigerung der Spontanaktivität (Abb. 10 G-L). Während bei Noradrenalin $10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ keine Änderung im Aktivitätsverhalten der V. portae zu beobachten ist, führen höhere Konzentrationen zu einer schrittweisen Abnahme der Kontraktionskraft bei gleichzeitiger Frequenzsteigerung. Bei Noradrenalin $10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ werden schließlich folgende durchschnittliche Abweichungen von den entsprechenden bei Prazosin $10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ gemessenen Werten festgestellt:

	WKY	SHR
Kontraktionsfrequenz:	+ 57 %	+ 54 %
Kontraktionskraft:	- 63 %	- 52 %

Das Reaktionsverhalten der normotonen und spontan hypertensiven Präparate zeigt dabei eine weitgehende Übereinstimmung.

Bei Reinkubation in KREBS-Lösung erfolgt eine Rückkehr zum normalen Spontanaktivitätsverhalten der Pfortader.

4.5.1.2. Der Effekt von Adrenalin auf die Spontanaktivität der V. portae bei Anwesenheit von Prazosin

Die Abbildung 11 G-L zeigt in fortlaufender Originalregistrierung den Effekt einer Adrenalin-Applikation bei Anwesenheit von $10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ Prazosin im Inkubationsmedium.

Die Applikation von 10^{-6} und $10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ Adrenalin wird jeweils mit einem sofortigen Abfall der Kontraktionsamplituden sowie einer Frequenzzunahme beantwortet. Beide Erscheinungen sind bei den Gefäßen der normotonen Ratten deutlicher ausgeprägt. Im Verlauf der jeweiligen Meßphasen ist eine teilweise Reversion dieser Veränderungen zu beobachten.

Bei Adrenalin $10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ erreichen nur die Gefäße der spontan hypertensiven Tiere nach ca. 20 Minuten wieder Werte, die den bei $10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ Prazosin gemessenen entsprechen.

In einer Konzentration von $3 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ führt Adrenalin bei allen Gefäßen zu einer sofortigen Zunahme der Kontraktionskraft (WKY: + 20 %, SHR: + 12 %) sowie der Frequenz (WKY: + 14 %, SHR: + 11 %). Eine weitere Erhöhung der Adrenalin-Konzentration führt hingegen zu einer Hemmung der Spontanaktivität, was bei einer Dosis von $10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ deutlich zum Ausdruck kommt.

Abgesehen von quantitativen Abweichungen ist auch hier eine Übereinstimmung der Tendenz im Reaktionsverhalten der WKY- und SHR-Präparate festzustellen.

4.5.2. Der Effekt des α_2 -Rezeptorenblockers Yohimbin auf die Spontanaktivität der isolierten V. portae

Aus der fortlaufenden Originalregistrierung in Abbildung 12 A-G und 13 A-F ist zu erkennen, daß Yohimbin im Konzentrationsbereich von 10^{-7} bis $10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$, bei einigen Präparaten auch noch bei $3 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ zu einer deutlichen Änderung der Spontanaktivität führt. Diese drückt sich in einer Verminderung der Frequenz der phasischen Kontraktionskomplexe um durchschnittlich 11 % (WKY) bzw. 9 % (SHR) aus, deren Amplitude gleichzeitig zunimmt (WKY: + 44 %, SHR: + 30 %) und deren Dauer sich verlängert (WKY: + 19 %, SHR: + 17 %).

Eine weitere Erhöhung der Yohimbin-Konzentration im Inkubationsmedium wird dagegen mit einer Frequenzsteigerung sowie einer Verminderung der Kontraktionskraft und Verkürzung der Kontraktionskomplexe beantwortet. Im Bereich von 10^{-4} bis $3 \times 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ ist ein geringer initialer Spannungsanstieg zu beobachten, der von einer hochfrequenten phasischen Aktivität überlagert ist. Während bei einer Konzentration von $10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ nach einigen Minuten noch eine Relaxation auf das Basaltonusniveau erfolgt, bleibt bei $3 \times 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ eine erhöhte Spannung bestehen. Gleichzeitig ist hier nach einigen Minuten ein nahezu vollständiges Verschwinden der phasischen Komponente festzustellen.

Die Gefäße der normotonen und spontan hypertensiven Ratten zeigen dabei während des gesamten Konzentrationsbereiches ein weitgehend übereinstimmendes Verhalten.

4.5.2.1. Der Effekt einer Noradrenalin-Applikation bei Anwesenheit von Yohimbin

Die in Abbildung 12 H-M dargestellte Originalregistrierung zeigt, daß die Applikation von 10^{-6} und $10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ Noradrenalin bei Anwesenheit von $3 \times 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ Yohimbin jeweils einen minimalen Spannungsabfall bewirkt, während 3×10^{-5} und $6 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ Noradrenalin im Inkubationsmedium eine Zunahme der tonischen Spannung hervorrufen. Zusätzlich ist bei 10^{-5} (WKY) bzw. $3 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ (SHR) eine geringe Induktion der phasischen Aktivität zu verzeichnen, die jedoch bei einer weiteren Erhöhung der Noradrenalin-Konzentration wieder zum Erliegen kommt.

Die Applikation von $10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ Noradrenalin wird mit einem nun deutlichen Spannungsabfall beantwortet.

Reinkubation der Präparate in normaler KREBS-Lösung zeigt eine Rückkehr auf das Basaltonusniveau sowie Reinduktion der phasischen Aktivität.

Auch hier sind keine signifikanten Unterschiede im Reaktionsverhalten zwischen den WKY- und den SHR-Gefäßen festzustellen.

4.5.2.2. Der Effekt einer Adrenalin-Applikation bei Anwesenheit von Yohimbin

Die Abbildung 13 G-J zeigt in fortlaufender Originalregistrierung den Effekt von Adrenalin in Anwesenheit von Yohimbin. Dabei wurde Adrenalin in einer Konzentration von 10^{-7} bis 10^{-4} $\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$ in das Yohimbin (10^{-4} $\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$) enthaltende Inkubationsmedium appliziert.

In einer Konzentration von 10^{-7} $\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$ bewirkt Adrenalin eine Frequenzabnahme um durchschnittlich 15 % (WKY) bzw. 25 % (SHR). Die einzelnen Kontraktionskomplexe lassen sich wieder eindeutig voneinander differenzieren. Die Kontraktionskraft bleibt nahezu unverändert.

Adrenalin 10^{-6} $\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$ bewirkt zunächst einen Abfall der Kontraktionsamplituden (WKY: - 45 %, SHR: - 36 %), die jedoch im weiteren Verlauf wieder zunehmen, um nach ca. 20 Minuten mit 0,53 (WKY) bzw. 0,63 (SHR) $\times 10^{-2}$ N Werte zu erreichen, die 14 % (WKY) bzw. 10 % (SHR) unter den bei Adrenalin 10^{-7} $\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$ gemessenen liegen. Die Kontraktionsfrequenz unterliegt zunächst einer Steigerung um 24 % (WKY) bzw. 12 % (SHR), nimmt dann kontinuierlich ab, um nach etwa 20 Minuten ca. 12 % (WKY und SHR) unter den bei 10^{-7} $\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$ festgestellten Werten zu liegen.

Eine weitere Erhöhung der Adrenalin-Konzentration auf 10^{-5} $\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$ bewirkt sowohl bei den Gefäßen der normotonen als auch bei denen der spontan hypertensiven Ratten zunächst eine ausgeprägtere Abnahme der Kontraktionskraft, als dies bei 10^{-6} $\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$ zu beobachten ist. Sie beträgt 73 % (WKY) bzw. 70 % (SHR) und ist ebenfalls von einer signifikanten Frequenzsteigerung begleitet. Beide Veränderungen sind auch hier im weiteren Verlauf einer Reversion unterworfen. Während die Kontraktionsamplituden der spontan hypertensiven Präparate nach ca. 20 Minuten Werte erreichen, die 21 % über den bei 10^{-6} $\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$ gemessenen liegen, die Anzahl der einzelnen Kontraktionen pro Minute zwar abnimmt, aber auch am Ende der Meßphase noch über den Werten der vorhergegangenen Konzentrationsstufe liegt, zeigen die Venen der spontan hypertensiven Ratten nach ca. 20 Minuten eine Kontraktionsfrequenz, die 12 %, sowie Amplituden, die 10 % unter den entsprechenden bei Adrenalin 10^{-6} $\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$ gemessenen Werten liegen.

Reinkubation in normaler KREBS-Lösung bewirkt eine Reversion zum normalen Spontanaktivitätsmuster der V. portae.

4.5.3. Der Effekt von Phentolamin auf die Spontanaktivität der isolierten Pfortader

Phentolamin wurde im Konzentrationsbereich von 10^{-6} bis 10^{-4} $\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$ in die KREBS-Lösung appliziert. Dabei zeigen die Gefäße der normotonen sowie der spontan hypertensiven Ratten weitgehend übereinstimmende Veränderungen (Abb. 14 A-G und Abb. 15 A-G).

Die Kontraktionskraft nimmt zunächst zu, um bei einer Konzentration des Phentolamins von 3×10^{-6} $\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$ im Inkubationsmedium ihr Maximum mit durchschnittlich 120 % (WKY) bzw. 127 % (SHR) des Normwertes zu erreichen. Danach fällt sie deutlich ab, so daß bei Phentolamin 6×10^{-5} $\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$ Werte beobachtet werden können, die ca. 40 % (WKY) bzw. 30 % (SHR) unter der Norm liegen.

Die Fluktuationen unterliegen starken Schwankungen, doch läßt sich insgesamt, ebenso wie bei der Zeitdauer der phasischen Kontraktionskomplexe, eine Steigerung feststellen.

So sind bei Phentolamin 6×10^{-5} $\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$ im Inkubationsmedium folgende durchschnittliche Abweichungen von den Normwerten zu beobachten:

	WKY	SHR
Fluktuationen:	+ 38 %	+ 56 %
Zeitdauer der einzelnen Kontraktionskomplexe:	+ 56 %	+ 50 %

Dabei verlängert sich die Zeit bis zum Kontraktionsmaximum um 94 % (WKY) bzw. 92 % (SHR), die Zeit vom Kontraktionsmaximum bis zur Relaxation um 43 % (WKY) bzw. 33 % (SHR).

In bezug auf die Kontraktionsfrequenz lassen sich eindeutige Unterschiede zwischen normotonen und spontan hypertensiven Gefäßen feststellen.

Während die Venen der normotonen Ratten eine deutliche Frequenzzunahme der phasischen Kontraktionskomplexe erfahren (+29% bei Phentolamin 6×10^{-5} $\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$), nimmt die Anzahl der einzelnen Kontraktionen bei den spontan hypertensiven Präparaten ab (-15% bei Phentolamin 6×10^{-5} $\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$).

Eine weitere Erhöhung der Phentolamin-Konzentration auf 10^{-4} $\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$ führt zu einer weitgehenden Hemmung der Spontanaktivität. Die Kontraktionskraft

sinkt auf durchschnittlich 0,19 (WKY) bzw. 0,30 (SHR) $\times 10^{-2}$ N. Die einzelnen Komplexe lassen sich nicht mehr eindeutig voneinander differenzieren.

4.5.3.1. Der Effekt von Noradrenalin in Anwesenheit von Phentolamin

4.5.3.2. Der Effekt von Adrenalin in Anwesenheit von Phentolamin

Der Effekt von Noradrenalin bzw. Adrenalin bei Anwesenheit von Phentolamin $10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ ist als fortlaufende Originalregistrierung in den Abbildungen 14 H-L bzw. 15 H-L dargestellt.

Durch die Zugabe von Noradrenalin bzw. Adrenalin im Konzentrationsbereich von 10^{-6} bis $6 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ bei Anwesenheit von Phentolamin $10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ erfolgt zunächst ein geringer Spannungsabfall.

Ansonsten kommt es zu einer Verstärkung der durch Phentolamin allein bedingten Hemmung der Spontanaktivität, so daß bei $6 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ des Noradrenalins bzw. Adrenalins keine phasische Aktivität mehr nachweisbar ist.

Reinkubation in normaler KREBS-Lösung bewirkt eine schnelle Wiederkehr der Spontanrhythmik der V. portae, ohne daß nach 10 Minuten die Normwerte bereits vollständig erreicht werden.

Um die Einflußnahme von Phentolamin auf den Katecholamineffekt genauer analysieren zu können, untersuchten wir den Effekt einer Katecholaminapplikation in Anwesenheit von Phentolamin $10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$, einer Konzentration, die selbst noch keine Hemmung der Spontanaktivität hervorruft (Abb. 16 A-E und Abb. 17 A-E).

Die Applikation von Adrenalin im Konzentrationsbereich von 10^{-6} bis $3 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ induziert normalerweise eine Verstärkung der phasischen Kontraktionen, die sich in folgenden durchschnittlichen Abweichungen von den entsprechenden Normwerten darstellt:

	WKY	SHR
Kontraktionsfrequenz:	+ 22 %	+ 8 %
Kontraktionskraft:	+ 14 %	+ 12 %
Zeitdauer der einzelnen Kontraktionen:	+ 11 %	+ 17 %

Bei Anwesenheit von $10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ Phentolamin im Inkubationsmedium führt Adrenalin ($10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) hingegen zu einer Hemmung der Spontanaktivität. Während die Frequenz zunimmt (WKY: +21 %, SHR: +9 %), ist ein deutlicher Abfall der Zeitdauer (WKY: -23 %, SHR: -7 %) sowie der Amplituden (WKY: -33 %, SHR: -12 %) der einzelnen Kontraktionskomplexe zu beobachten.

Die Erhöhung der Adrenalin-Dosis auf $3 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ bewirkt zwar eine gewisse Reinduktion der Kraftentwicklung (WKY: +18 %, SHR: +9 %), doch bleibt auch hier verglichen mit $10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ des Phentolamins eine deutliche Reduktion des Aktivitätsverhaltens bestehen.

Entsprechendes ist bei Noradrenalin festzustellen. Hier führt die Applikation von 10^{-7} bzw. $10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ normalerweise zu folgenden durchschnittlichen Abweichungen von den entsprechenden Normwerten:

	$10^{-7} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ NA		$10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ NA	
	WKY	SHR	WKY	SHR
Kontraktionsfrequenz:	+ 4 %	- 9 %	+ 6 %	- 10 %
Kontraktionskraft:	+ 30 %	+ 35 %	+39 %	+ 69 %
Zeitdauer der einzelnen Kontraktionen:	+ 17 %	+ 15 %	+29 %	+ 18 %

Bei Anwesenheit von Phentolamin ($10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) bewirkt Noradrenalin ($10^{-7} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) hingegen nur eine minimale Steigerung der Kontraktionskraft (WKY: +4 %, SHR: +2 %) und Verlängerung der einzelnen Komplexe (WKY: +2 %, SHR: +1 %), während die Frequenz sowohl bei den normotonen als auch bei den spontan hypertensiven Präparaten abnimmt (WKY: -1 %, SHR: -4 %).

Die Erhöhung der Noradrenalin-Konzentration auf $10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ führt sogar zu einer leichten Hemmung der Spontanaktivität.

Sowohl im Fall der Noradrenalin- als auch im Fall der Adrenalin-Applikation sind keine signifikanten Unterschiede im Reaktionsverhalten zwischen WKY- und SHR-Präparaten festzustellen.

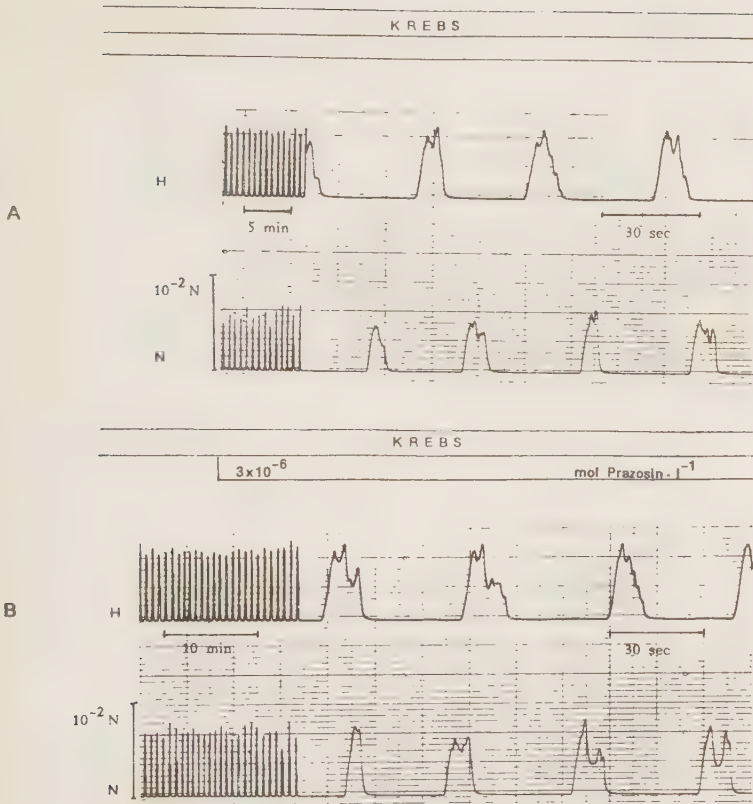


Abb. 10 A bis L: Fortlaufende Originalregistrierungen des Effekts steigender Prazosin-Konzentrationen auf die mechanische Spontanaktivität der isolierten V. portae sowie des Effekts einer Noradrenalinapplikation in Anwesenheit von Prazosin. Nähere Erläuterungen zu den Abbildungen sind im laufenden Text zu finden.

Abb. 10, Teil I (A, B)

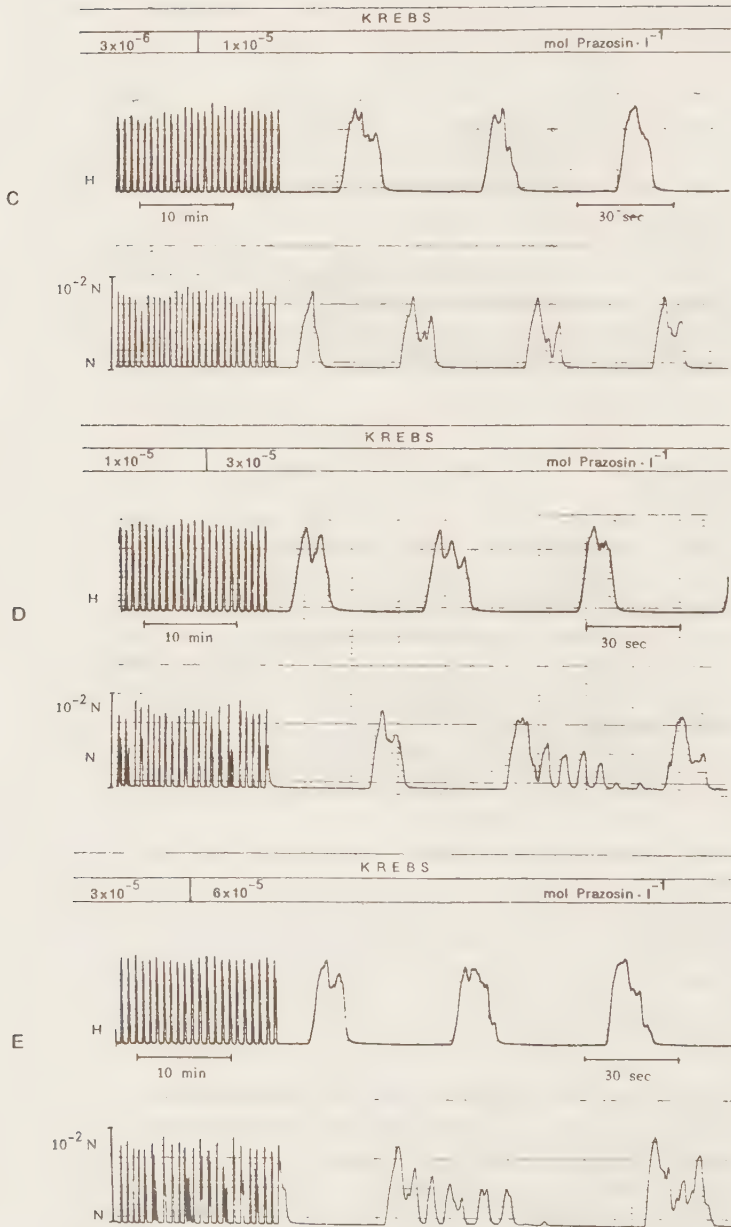


Abb. 10, Teil II (C bis E)

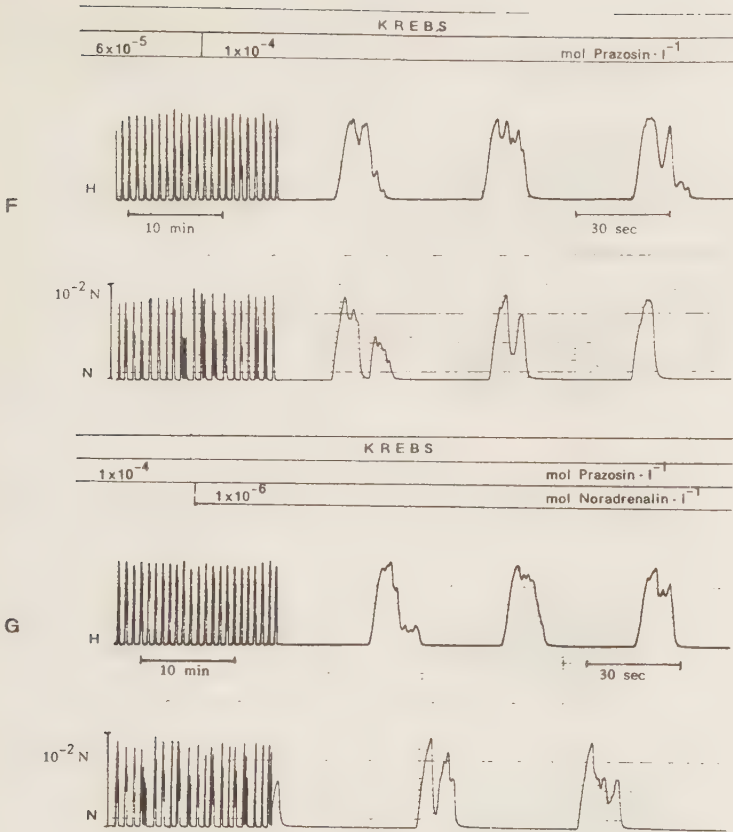


Abb. 10, Teil III (F, G)

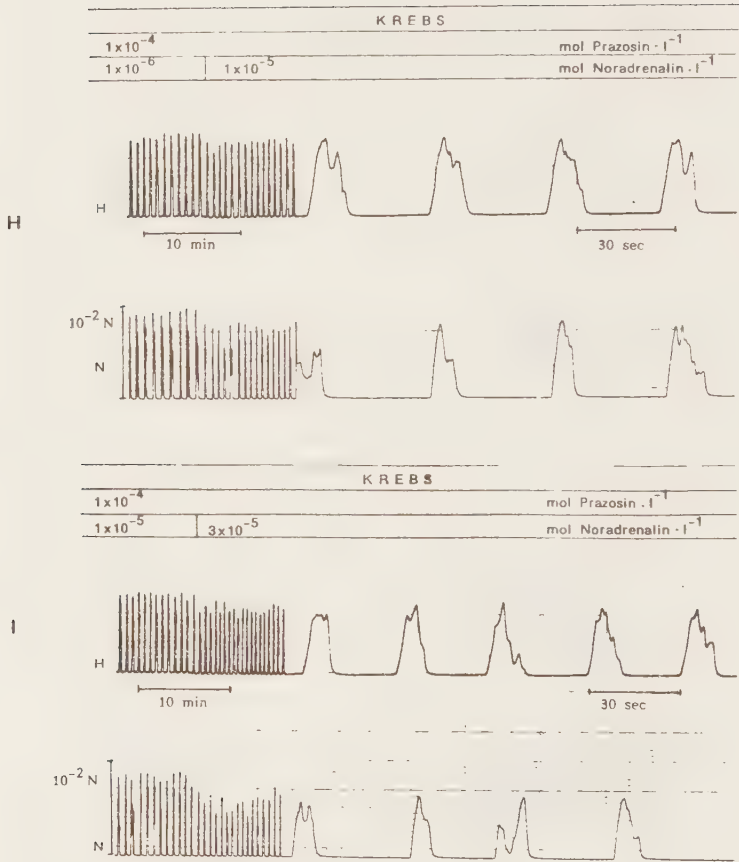


Abb. 10, Teil IV (H, I)

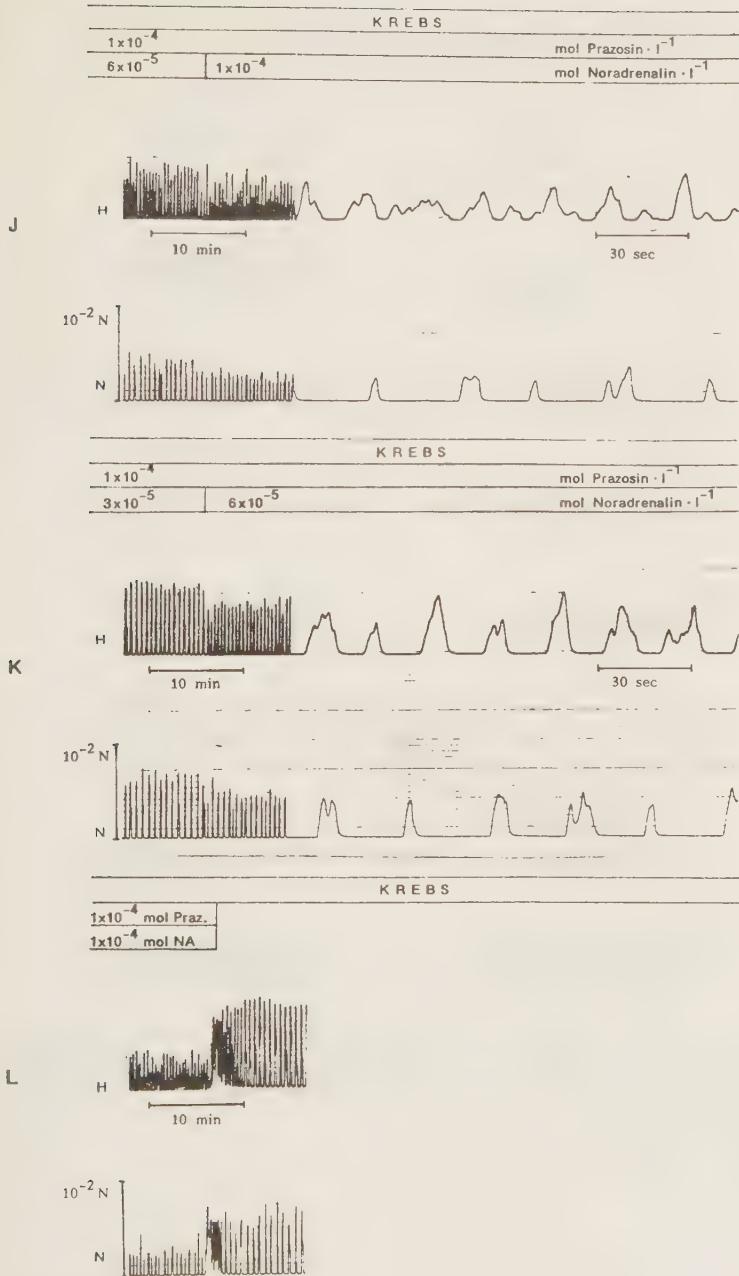


Abb. 10, Teil V (J bis L)



Abb. 11 A bis L: Fortlaufende Originalregistrierungen des Effekts steigender Prazosin-Konzentrationen auf die mechanische Spontanaktivität der isolierten Rattenportader sowie des Effekts einer Adrenalinapplikation bei Anwesenheit von Prazosin.

Abb. 11, Teil I (A bis C)

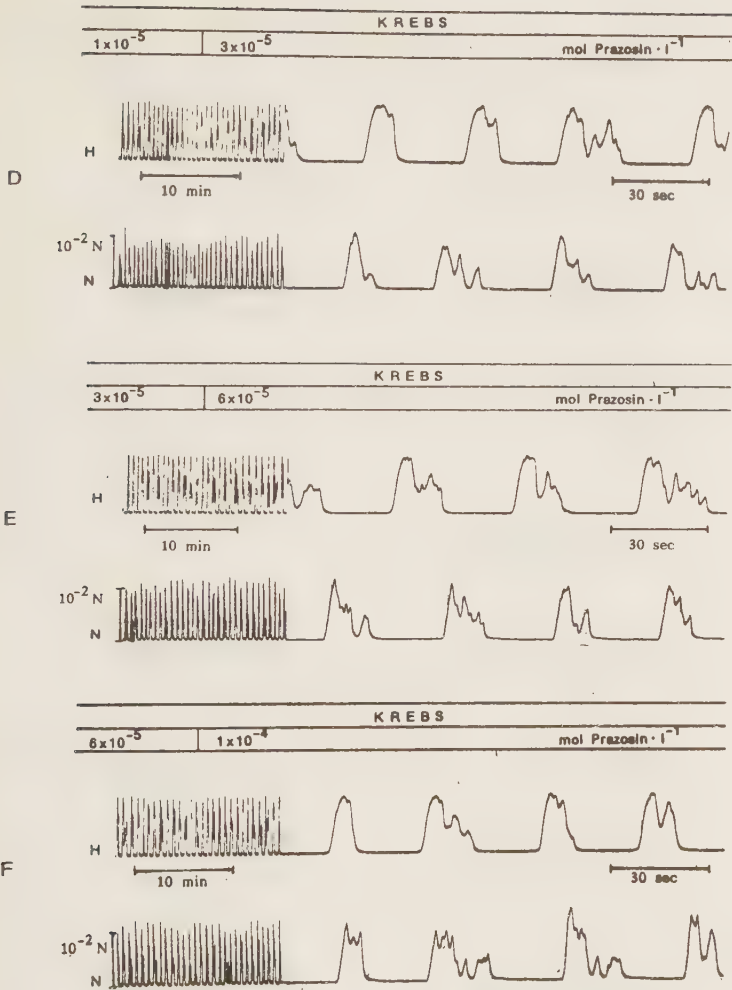


Abb. 11, Teil II (D bis F)



Abb. 11, Teil III (G bis I)

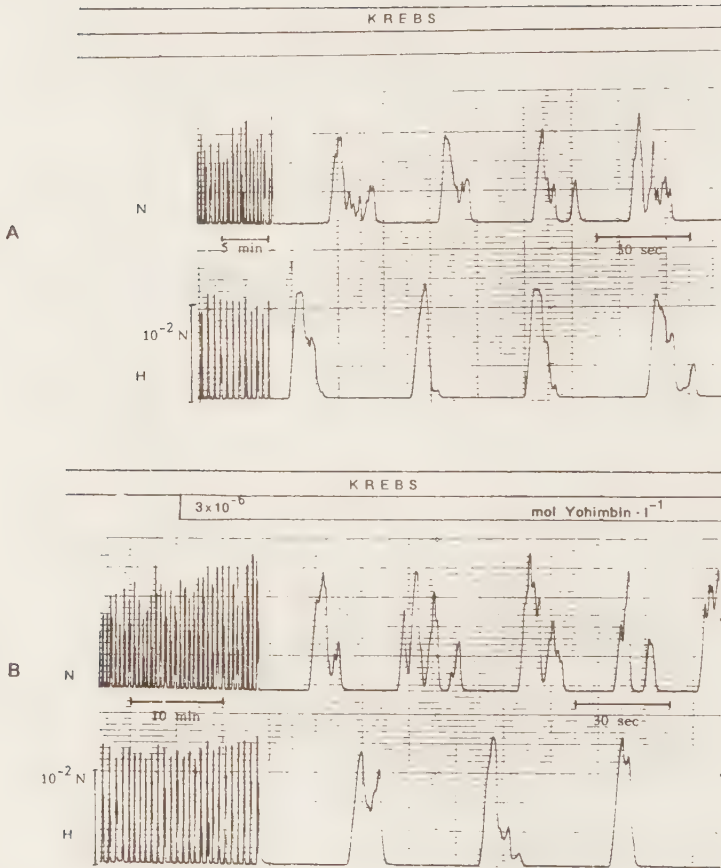


Abb. 12 A bis M: Fortlaufende Originalregistrierungen des Effekts steigender Yohimbin-Konzentrationen auf die mechanische Spontanaktivität der isolierten *V. portae* sowie des Effekts einer Noradrenalinapplikation bei Anwesenheit von Yohimbin. Nähere Erläuterungen zu den Abbildungen finden sich im laufenden Text.

Abb. 12, Teil I (A, B)

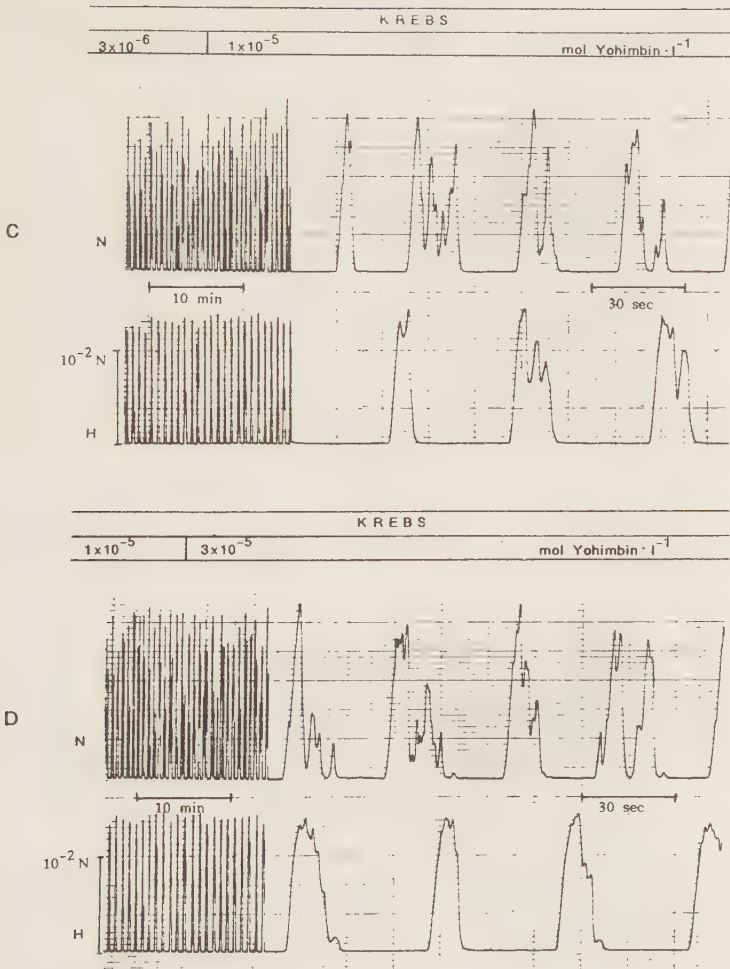


Abb. 12, Teil II (C, D)

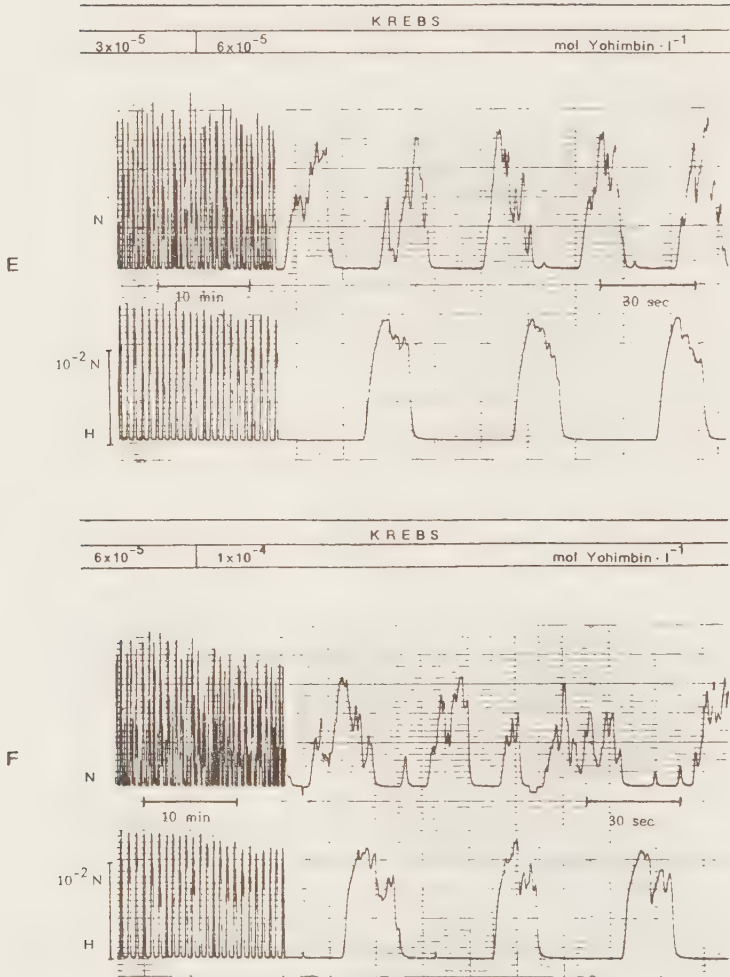


Abb. 12, Teil III (E, F)

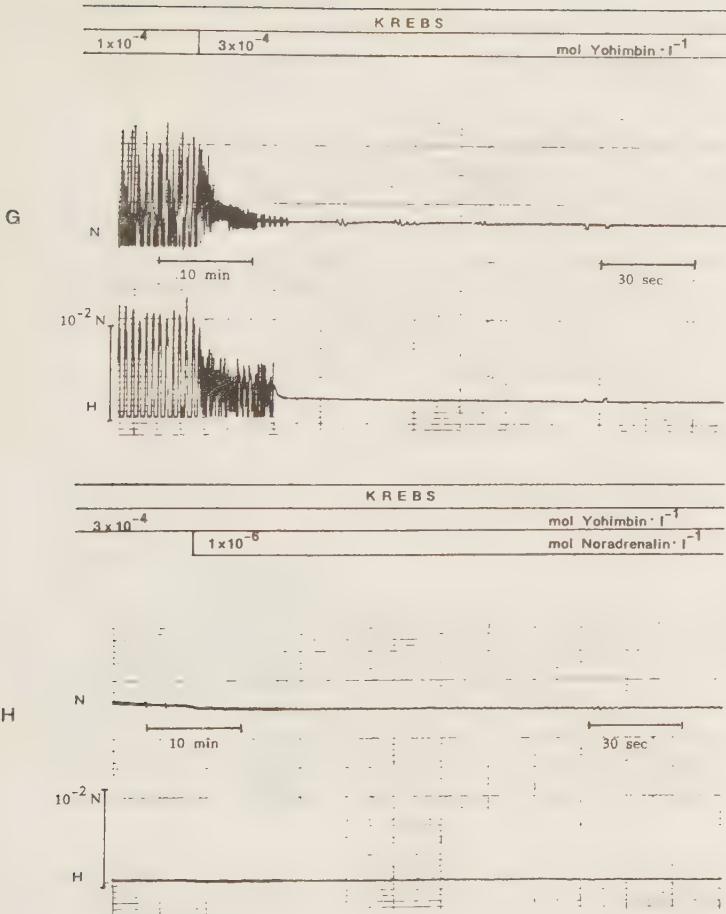


Abb. 12, Teil IV (G, H)

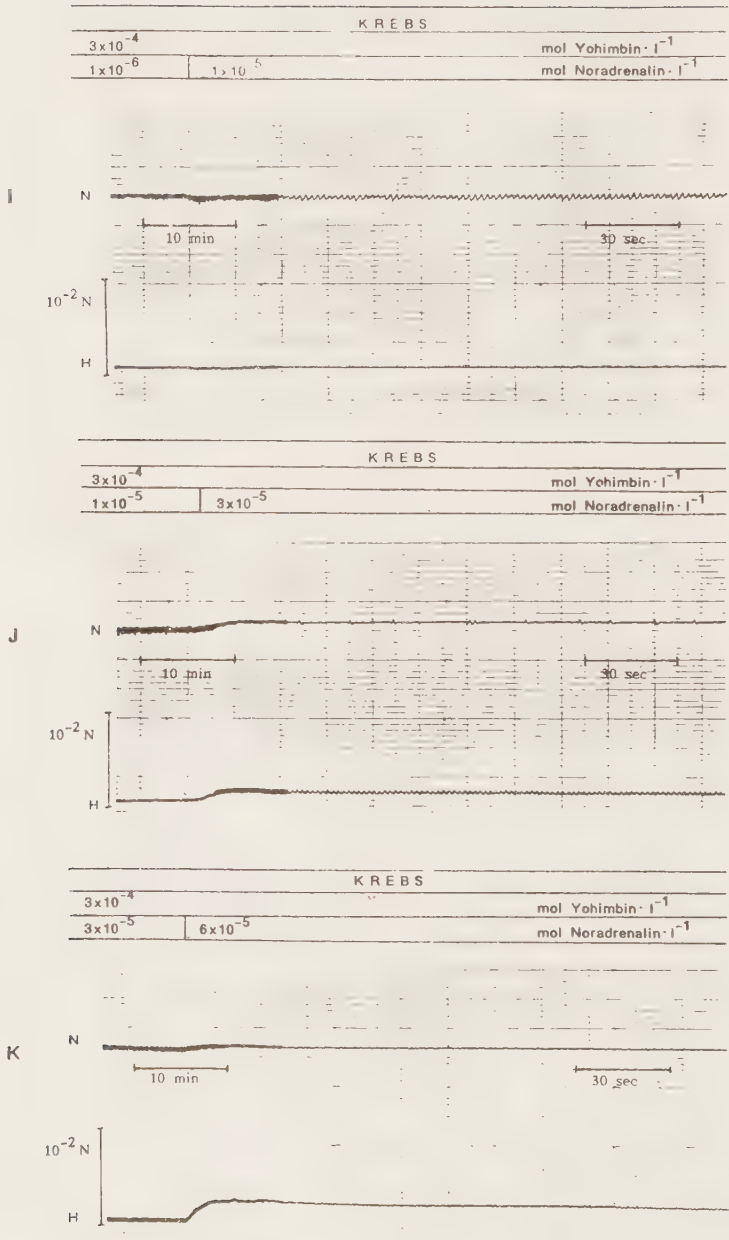


Abb. 12, Teil V (I bis K)

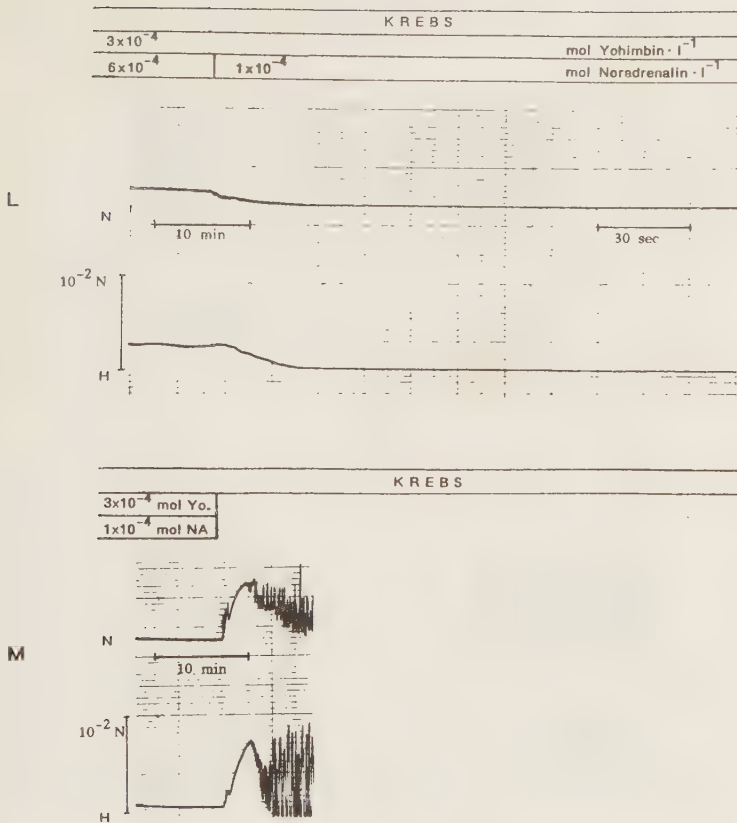


Abb. 12, Teil VI (L, M)

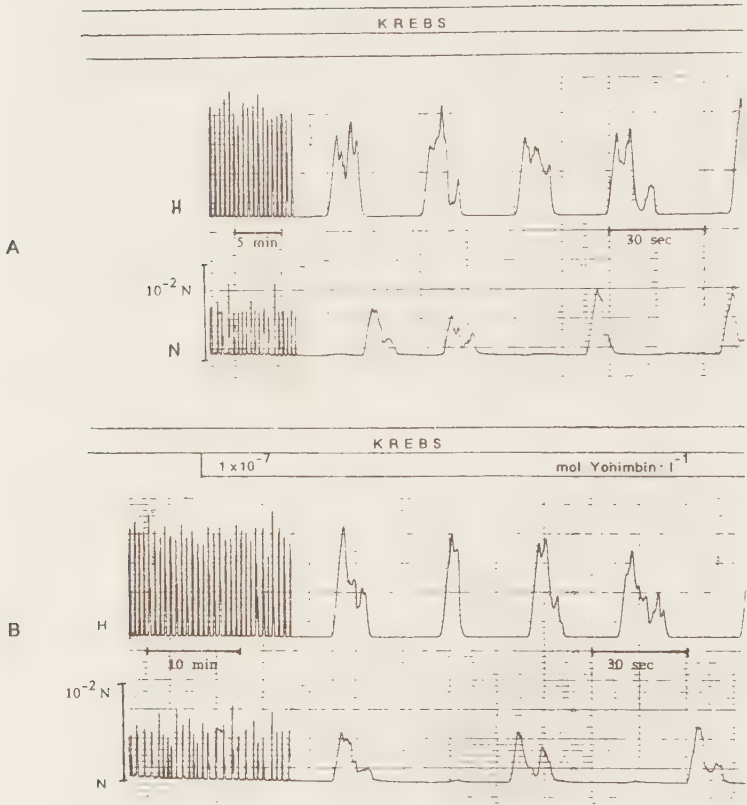


Abb. 13 A bis J: Fortlaufende Originalregistrierungen des Effekts steigender Yohimbine-Konzentrationen auf die mechanische Spontanaktivität der isolierten Rattenportader sowie des Effekts einer Adrenalinapplikation bei Anwesenheit von Yohimbine. Nähere Erläuterungen finden sich im Text.

Abb. 13, Teil I (A, B)

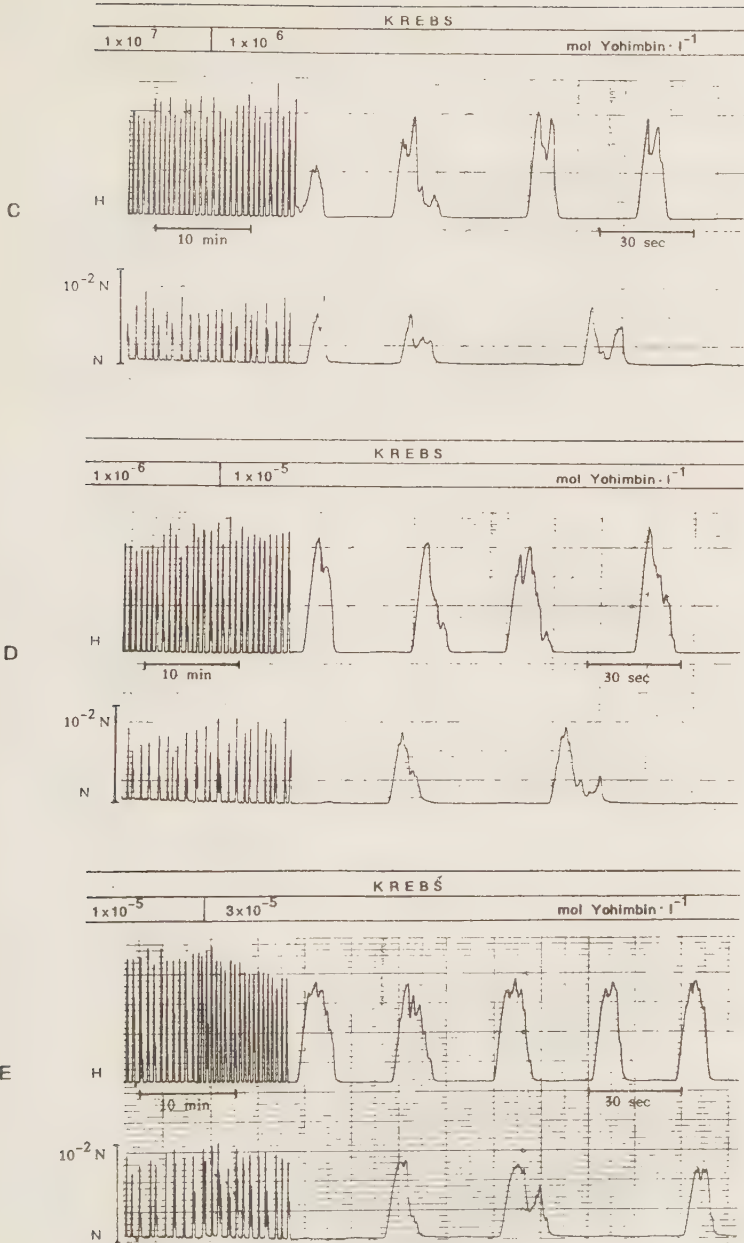


Abb. 13, Teil II (C bis E)

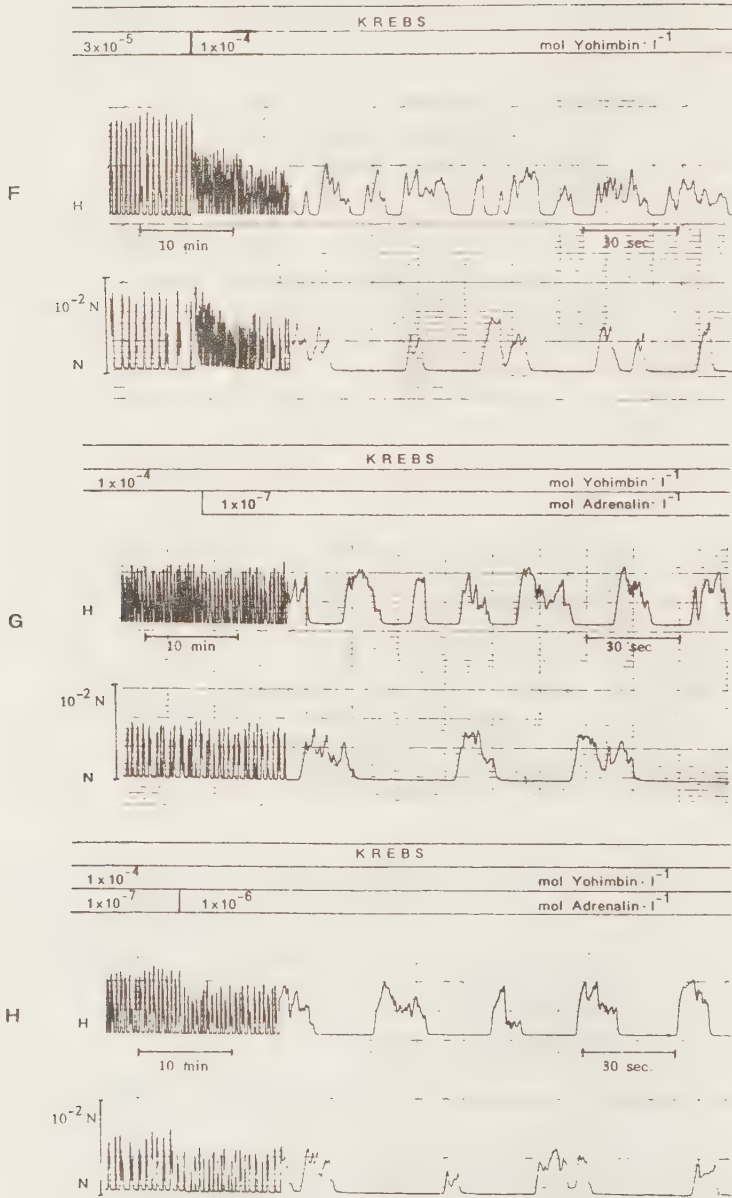


Abb. 13, Teil III (F bis H)

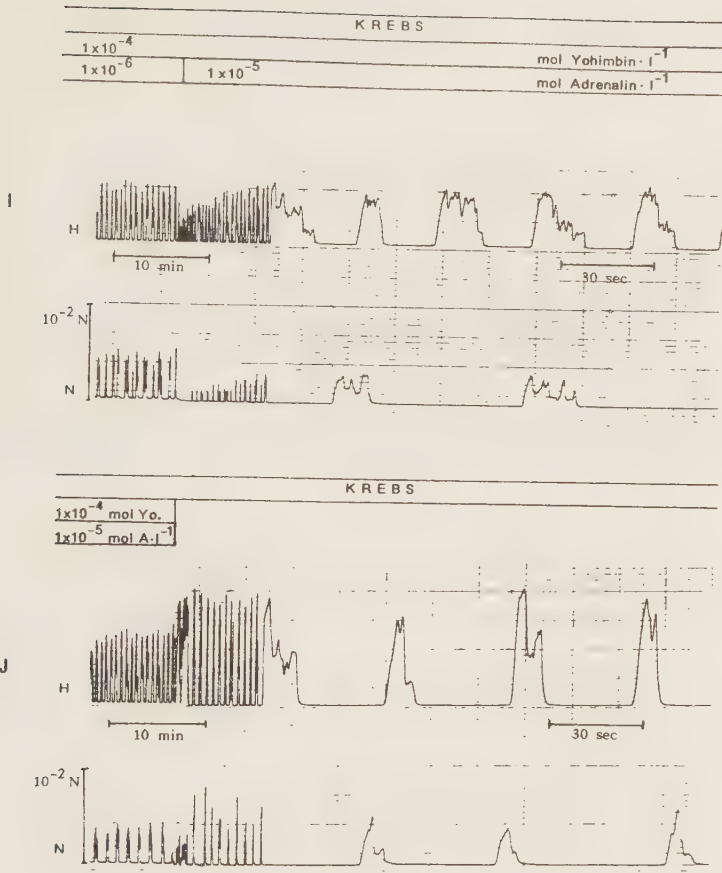


Abb. 13, Teil IV (I, J)

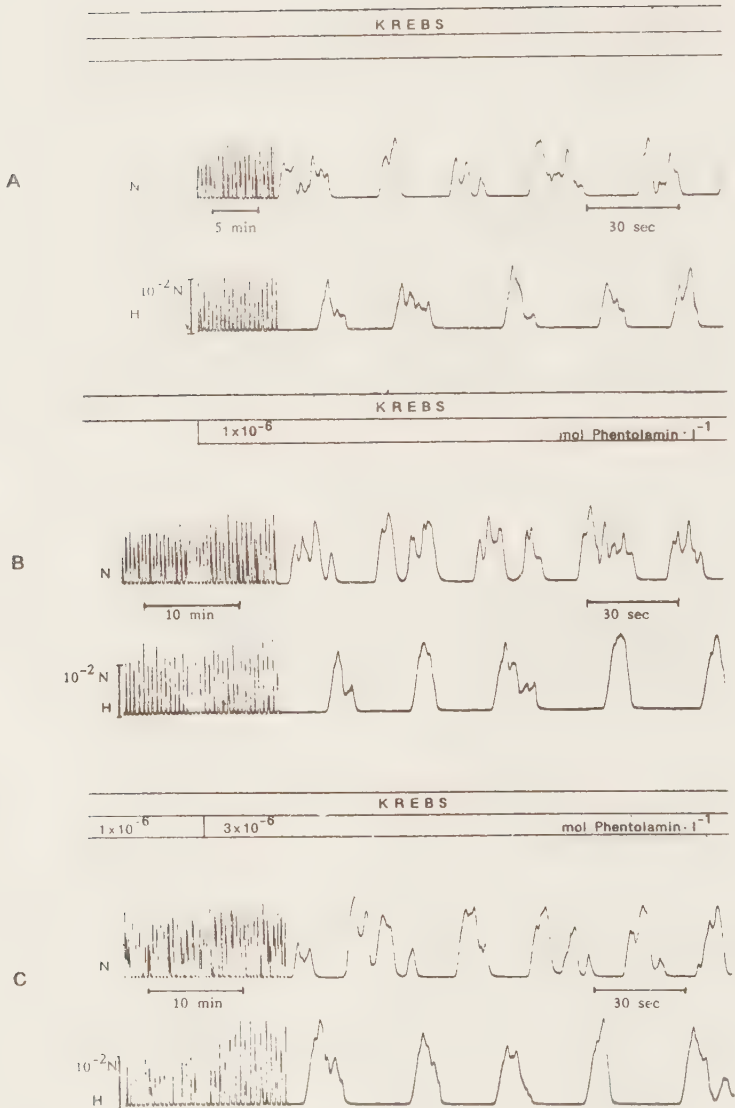


Abb. 14 A bis L: Fortlaufende Originalregistrierungen des Effekts steigender Phentolamin-Konzentrationen auf die mechanische Spontanaktivität der isolierten V.portae der Ratte sowie des Effekts einer Noradrenalinapplikation bei Anwesenheit von 10^{-4} mol Phentolamin · l⁻¹ im Inkubationsmedium.

Abb. 14, Teil I (A bis C)

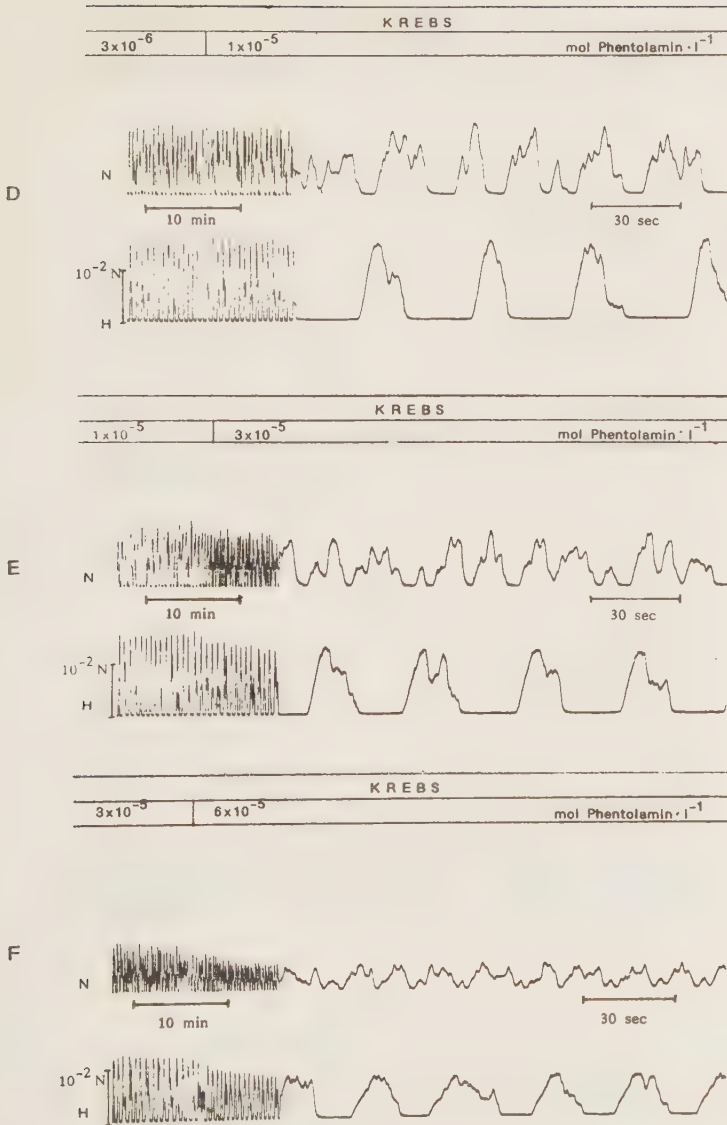
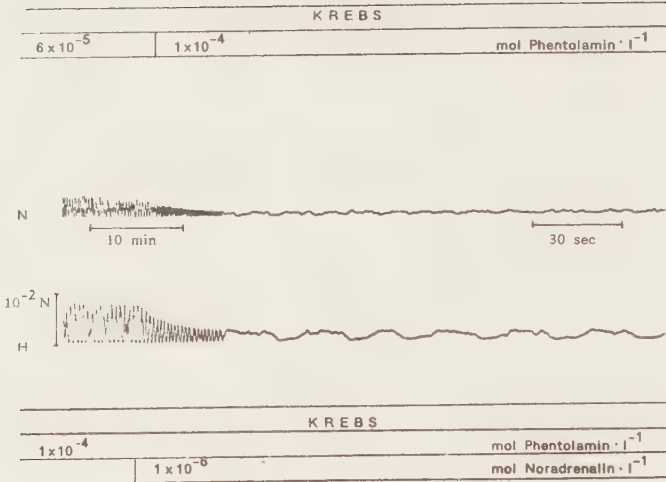


Abb. 14, Teil II (D bis F)

G



H



I

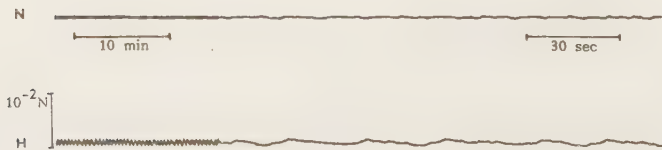


Abb. 14, Teil III (G bis F)

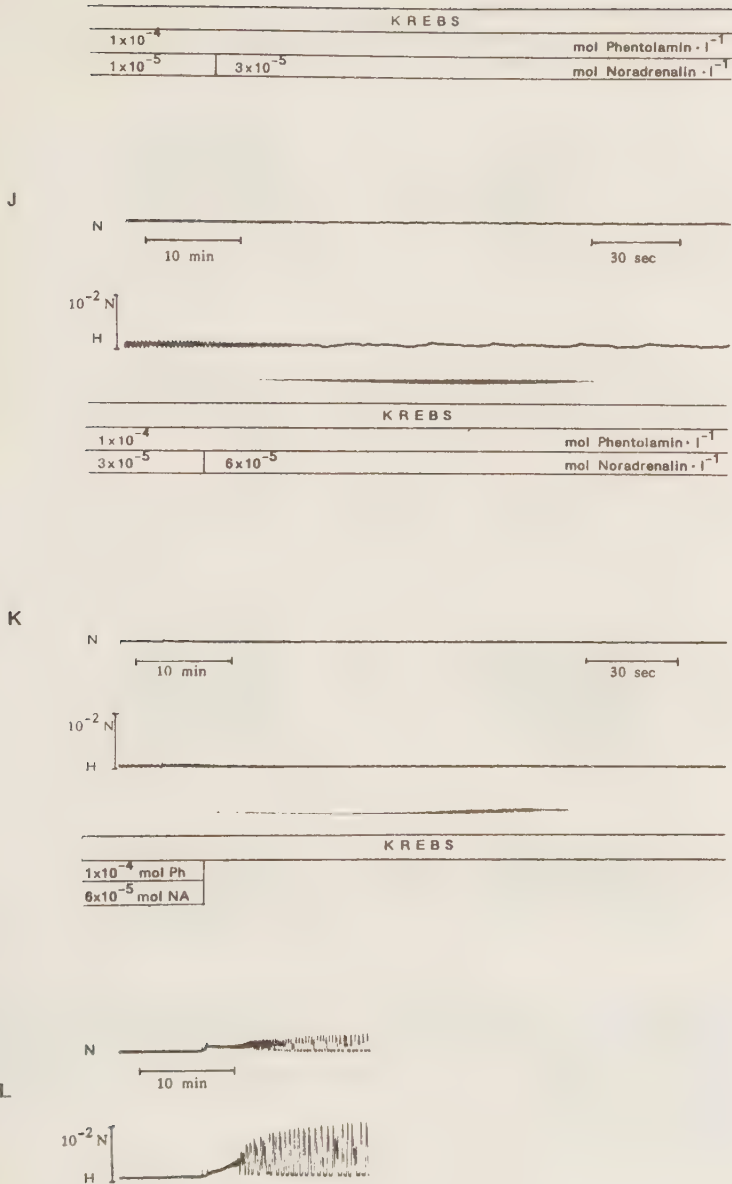


Abb. 14, Teil IV (J bis L)

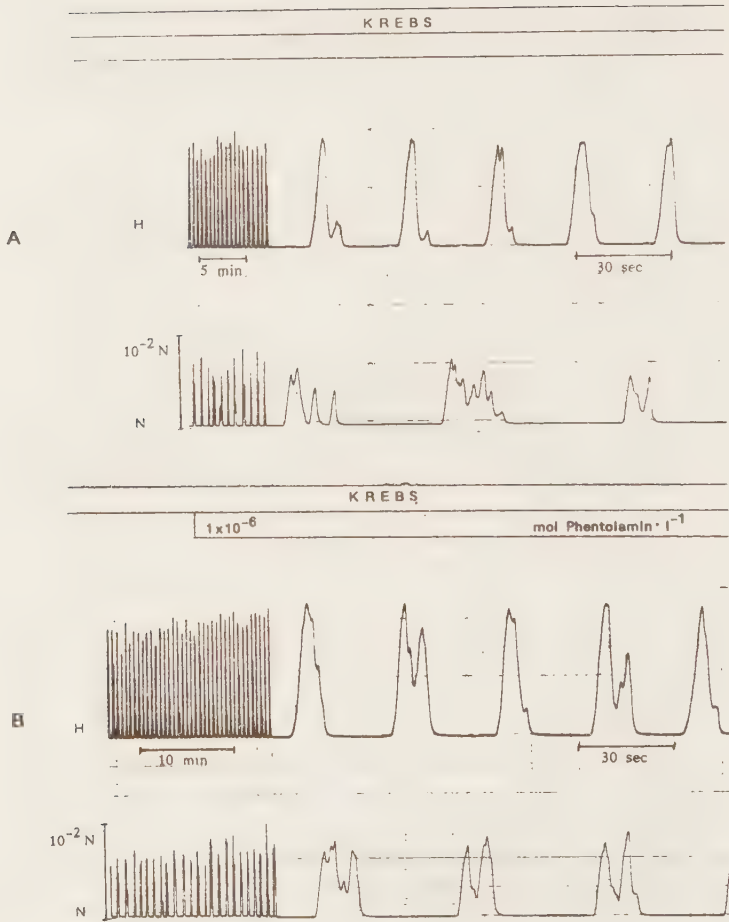


Abb. 15 A bis L: Fortlaufende Originalregistrierungen des Effekts steigender Phentolamin-Konzentrationen auf die mechanische Spontanaktivität der isolierten V. portae sowie des Effekts einer Adrenalinapplikation bei Anwesenheit von 10^{-4} mol Phentolamin $\cdot l^{-1}$ im Inkubationsmedium. Nähere Erläuterungen finden sich im Text.

Abb. 15, Teil I (A, B)

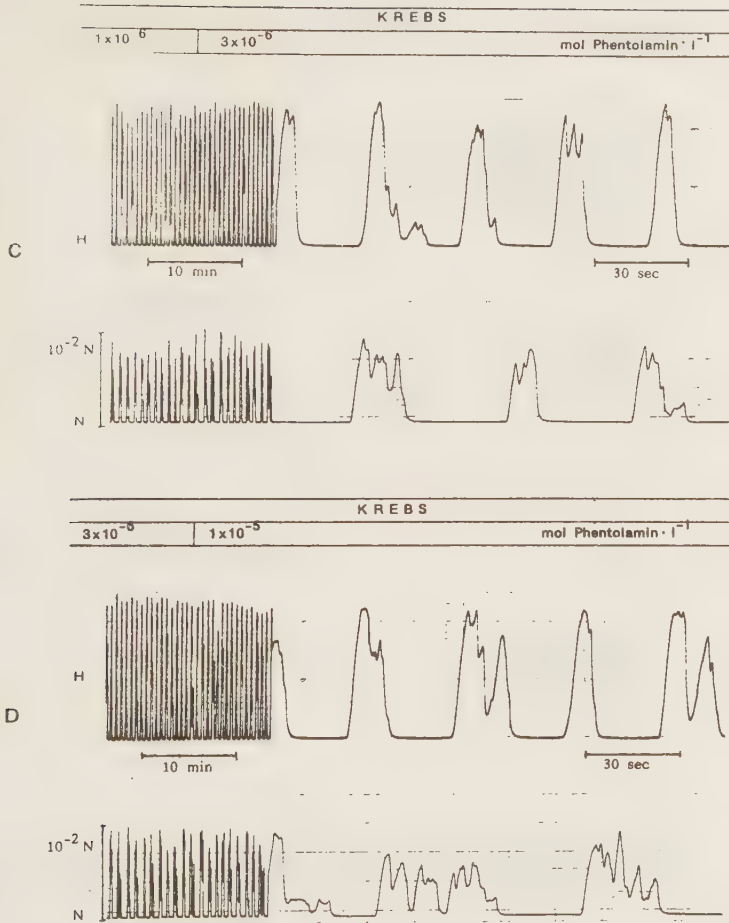


Abb. 15, Teil II (C, D)

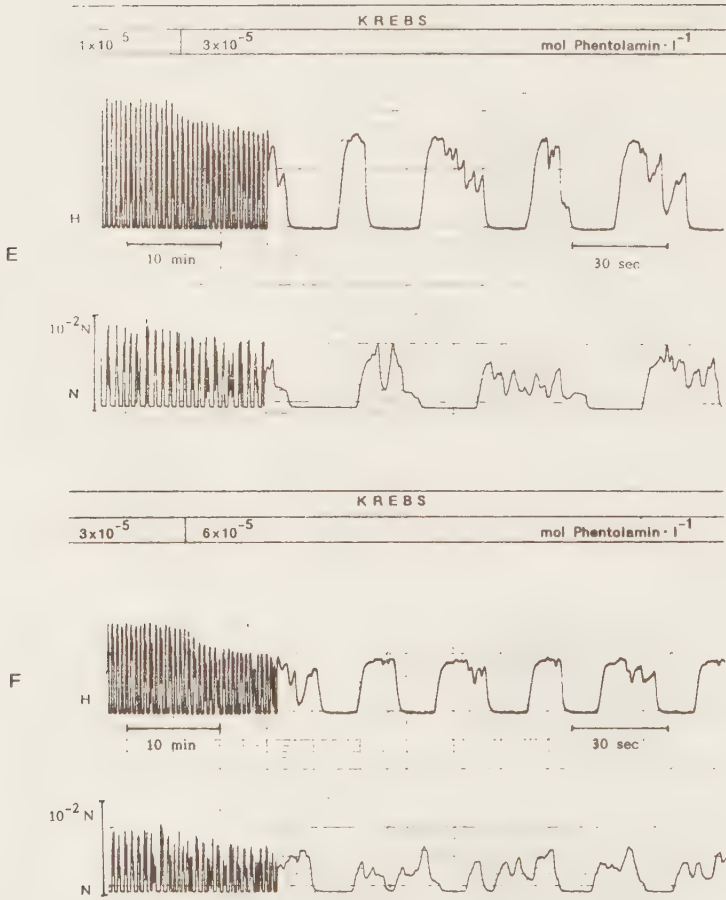


Abb. 15, Teil III (E, F)

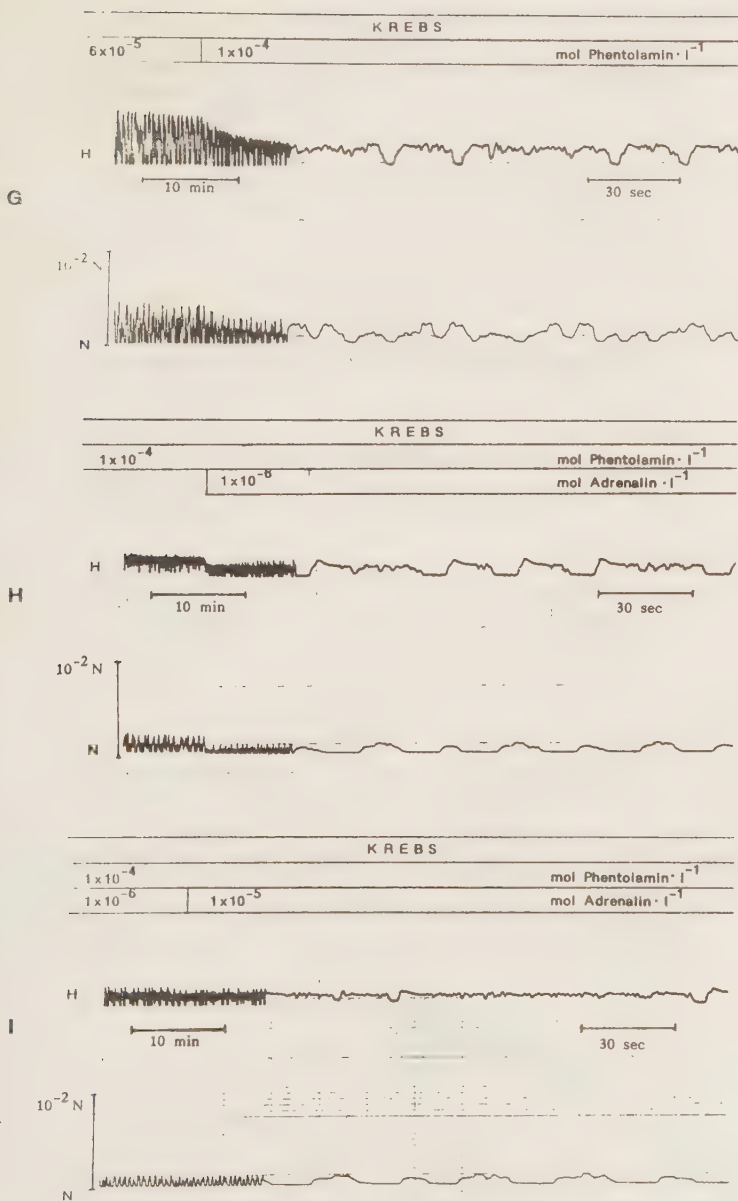


Abb. 15, Teil IV (G bis I)

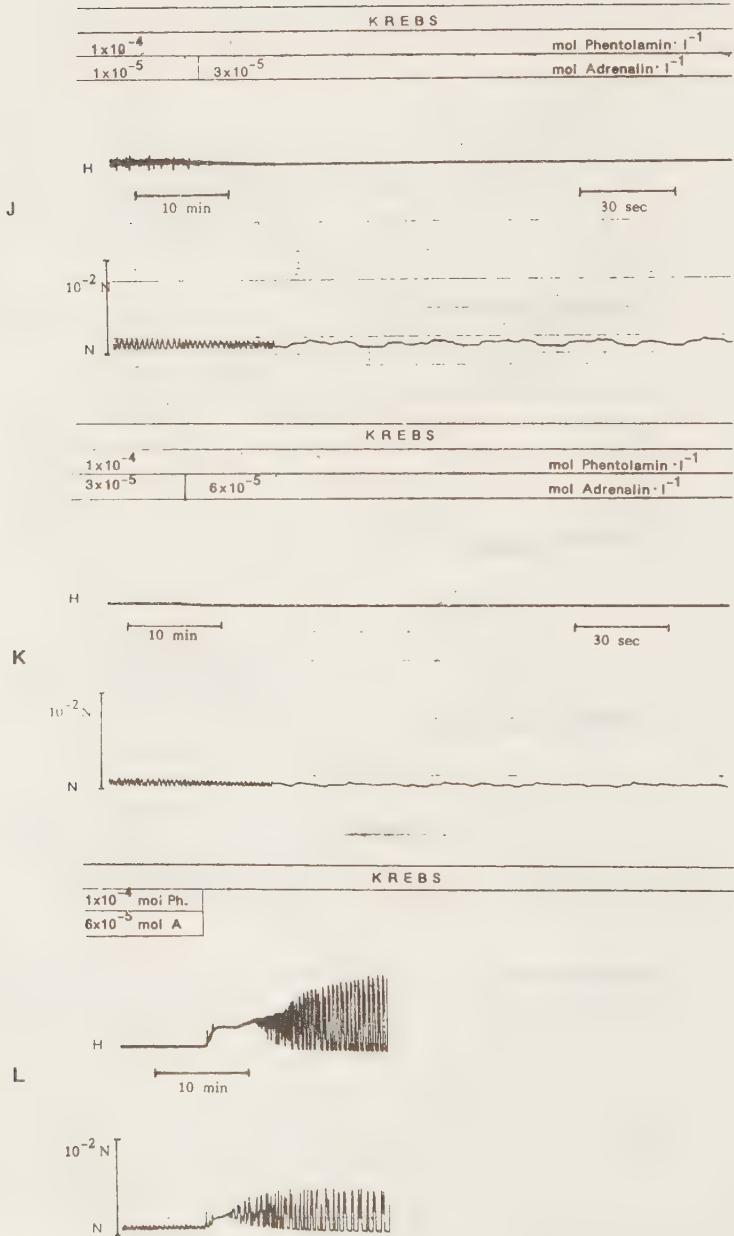


Abb. 15, Teil V (J bis L)

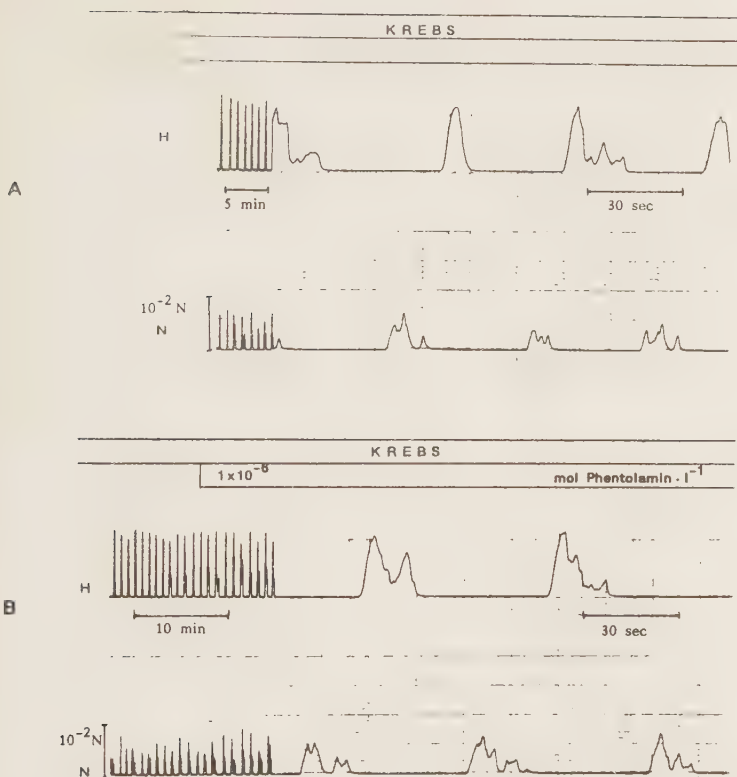


Abb. 16 A bis E: Fortlaufende Originalregistrierungen des Effekts einer Phentolaminapplikation (10^{-6} mol · l⁻¹) auf die mechanische Spontanaktivität der isolierten *V. portae* sowie des Effekts einer Noradrenalinapplikation bei Anwesenheit von 10^{-6} mol Phentolamin · l⁻¹ im Inkubationsmedium.

Abb. 16, Teil I (A, B)

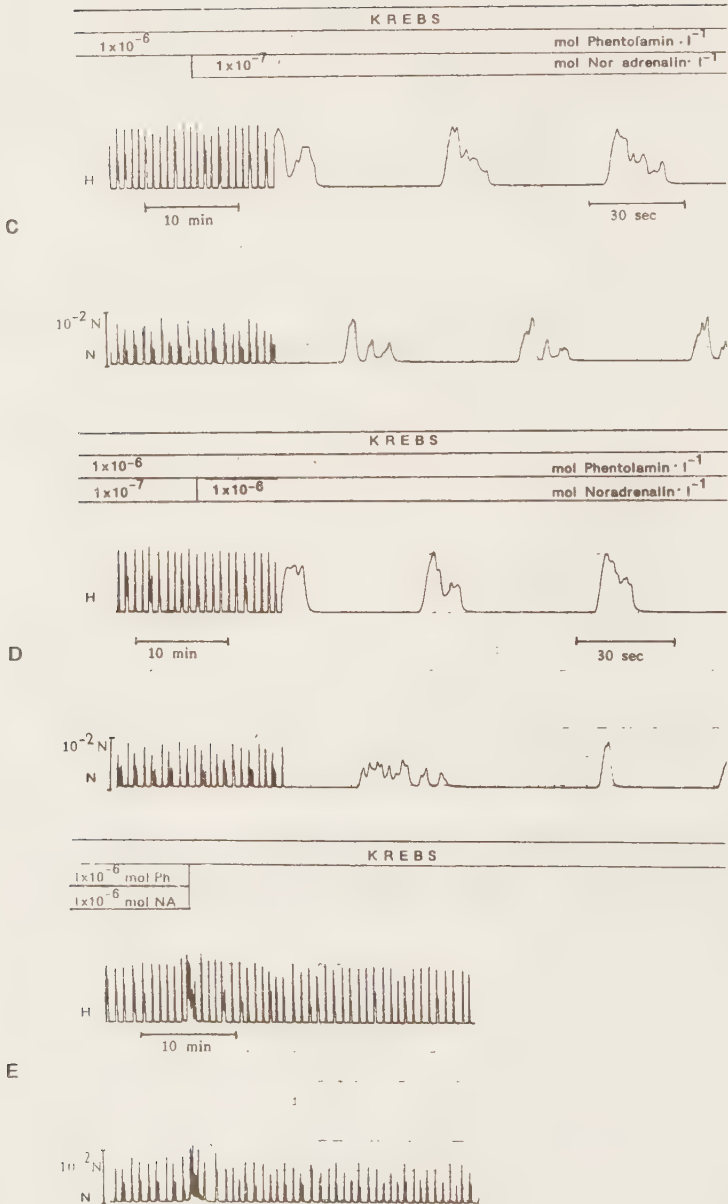


Abb. 16, Teil II (C bis E)

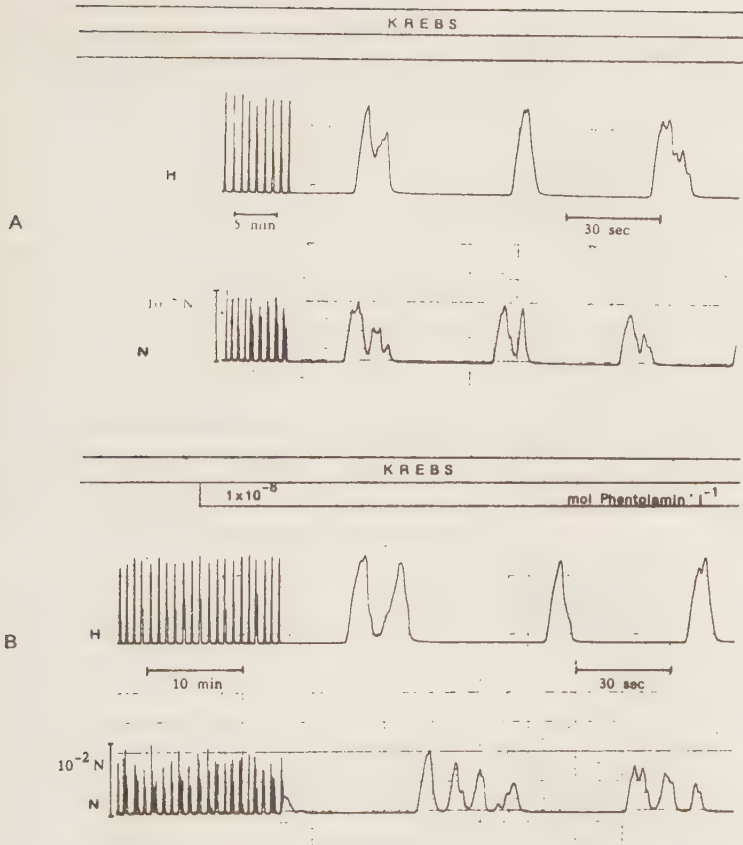


Abb. 17 A bis E: Fortlaufende Originalregistrierungen des Effekts einer Phentolaminapplikation (10^{-6} mol l^{-1}) auf die mechanische Spontanaktivität der isolierten Rattenpfortader sowie des Effekts einer Adrenalinapplikation bei Anwesenheit von 10^{-6} mol Phentolamin l^{-1} im Inkubationsmedium.

Abb. 17, Teil I (A, B)

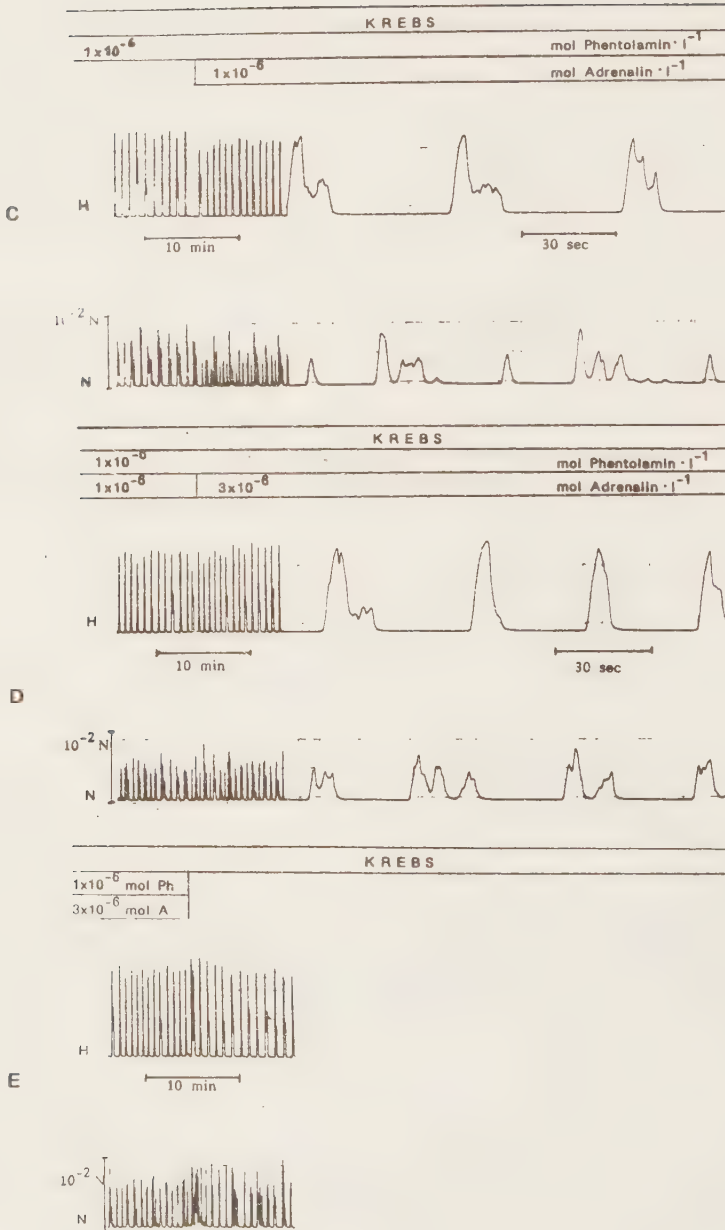


Abb. 17, Teil II (C bis E)

4.6. DER EFFEKT EINIGER PARASYMPATHOMIMETIKA AUF DIE SPONTANAKTIVITÄT DER ISOLIERTEN V.PORTAE UND DESSEN BEEINFLUSSUNG DURCH DAS PARASYMPATHOLYTIKUM ATROPIN

4.6.1. Der Effekt von Acetylcholin auf die Spontanaktivität der V. portae

Die in Abbildung 18 A-K gezeigten fortlaufenden Originalregistrierungen lassen erkennen, daß Acetylcholin in Abhängigkeit von seiner Konzentration das in normaler KREBS-Lösung typische Aktivitätsmuster der V. portae komplex modifiziert.

Im niedrigen Dosierungsbereich (10^{-8} , 10^{-7} mol · l⁻¹) unterliegt ausschließlich die phasische Komponente des Kontraktionsgeschehens einer Veränderung. Diese zeigt sich in einer Abnahme der Kontraktionsfrequenz bei gleichzeitiger Steigerung der Kontraktionskraft sowie einer Zunahme der Fluktuation und Zeitdauer der einzelnen Kontraktionskomplexe:

	WKY	SHR
Kontraktionsfrequenz:	- 8 %	- 11 %
Fluktuationen:	+ 22 %	+ 28 %
Kontraktionskraft:	+ 25 %	+ 12 %
Zeitdauer der einzelnen Kontraktionen:	+ 42 %	+ 22 %

Dabei verlängert sich gleichermaßen der Zeitraum bis zum Erreichen des Kontraktionsmaximums wie auch derjenige vom Kontraktionsmaximum bis zur Relaxation.

Ab einer Konzentration des Acetylcholins von 10^{-6} mol · l⁻¹ erfolgt zusätzlich eine Induktion der tonischen Komponente der Kontraktion. Die tonische Spannungszunahme erreicht jeweils unmittelbar nach der Acetylcholinapplikation einen Höhepunkt, um dann kontinuierlich abzufallen.

Während bei der Konzentrationsstufe von 10^{-6} mol · l⁻¹ eine Relaxation auf das Basaltonusniveau erfolgt, ist dies bei höheren Konzentrationen nicht mehr zu beobachten. Das absolute Spannungsmaximum ist bei Acetylcholin 3×10^{-5} mol · l⁻¹ zu beobachten. Die sich überlagernden Kontraktionskomplexe der phasischen Komponente erfahren zunächst eine weitere Zunahme der Kontraktionsamplituden, die bei einer Acetylcholinapplikation von 3×10^{-6}

$\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$ mit $1,12 \times 10^{-2}$ N bei den normotonen und $2,04 \times 10^{-2}$ N bei den spontan hypertensiven Präparaten ihren Höhepunkt erreicht. Während auch bei höheren Acetylcholin-Konzentrationen noch eine weitere Frequenzerhöhung zu verzeichnen ist, nimmt die Kontraktionskraft deutlich ab. So werden bei $6 \times 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ noch Werte von $0,1 \times 10^{-2}$ N (WKY) bzw. $0,13 \times 10^{-2}$ N (SHR) gemessen.

4.6.1.1. Die Beeinflussung des Acetylcholineffektes auf die Spontanaktivität durch Atropin

Die Zugabe des Parasympatholytikums Atropin bei Anwesenheit von Acetylcholin $6 \times 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ im Inkubationsmedium bewirkt eine sofortige Relaxation auf das Basaltonusniveau sowie eine weitgehende Reversion der Veränderungen des phasischen Kontraktionsgeschehens, so daß bei einer Konzentration von $10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ Atropin nahezu Normwerte erreicht werden (Abb. 18 L-O).

4.6.2. Der Effekt von Carbachol auf die Spontanaktivität der V. portae

Die Abbildung 19 A-H zeigt in einer Originalregistrierung den Einfluß von Carbachol auf die Spontanaktivität der V. portae.

Im Konzentrationsbereich von 10^{-8} bis $10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ erstrecken sich die durch Carbachol hervorgerufenen Veränderungen nur auf die phasische Komponente der Kontraktion. Während sich die Kontraktionsfrequenz unter Einwirkung von Carbachol verringert (WKY: -20 %, SHR: -13 %), erfolgt eine Verstärkung der Kontraktionsamplituden (WKY: +87 %, SHR: +60 %). Die Anzahl der Fluktuationen nimmt ebenso wie die Zeitdauer der Einzelkontraktionskomplexe zu.

	WKY	SHR
Fluktuationen:	+ 312 %	+ 548 %
Zeitdauer der Kontraktionen:	+ 168 %	+ 224 %

Der dabei festzustellende Unterschied zwischen normotonen und hypertensiven Ratten ist rein quantitativer Art.

Ab einer Konzentration des Carbachols von $3 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ wird auch die to-

nische Komponente der Kontraktion induziert.

So bewirkt die Applikation von $3 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ eine kurzfristige tonische Spannungszunahme, die unmittelbar nach Applikationsbeginn ihr Maximum erreicht. Danach erfolgt ein kontinuierlicher Spannungsabfall, so daß nach ca. 20 Minuten der Basaltonus wieder erreicht wird. Diese initiale Spannungskomponente erfährt durch weitere Steigerung der Carbachol-Konzentration in der Inkubationslösung sowohl in ihrer Höhe als auch in ihrer Dauer eine Zunahme. Das Spannungsmaximum wird bei einer Konzentration des Carbachols von $10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ erreicht.

Während bei einer Konzentration von $3 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ die phasische Komponente noch deutlich vorhanden ist, tritt sie im weiteren Verlauf immer stärker in den Hintergrund.

4.6.2.1. Die Beeinflussung des Carbacholeffektes auf die Spontanaktivität durch Atropin

Die Zugabe des Parasympatholytikums Atropin bei Anwesenheit von Carbachol ($3 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) im Inkubationsmedium bewirkt eine sofortige Relaxation auf das Basaltonusniveau. Die phasische Komponente tritt wieder in den Vordergrund, und das Aktivitätsmuster der V.portae nähert sich immer stärker dem unter Normbedingungen, ohne es jedoch vollkommen zu erreichen (Abb. 19 I-M).

4.7. DER EFFEKT EINES PARASYMPATHOLYTIKUMS AUF DIE SPONTANAKTIVITÄT DER ISOLIERTEN V.PORTAE NORMO- UND SPONTAN HYPERTENSIVER RATTEN

4.7.1. Der Effekt von Atropin auf die Spontanaktivität

Atropin in steigender Dosierung (3×10^{-6} bis $3 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) hat einen nur geringen Einfluß auf das normale Spontanaktivitätsmuster der Pfortader, wobei ausschließlich die phasische Komponente von den Veränderungen betroffen ist. Während bei Atropin $3 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ die Gefäße der spontan hypertensiven Ratten lediglich eine minimale Steigerung der Zeitdauer der einzelnen Kon-

traktionskomplexe aufweisen (+0,45%), wobei gleichermaßen die Zeit bis zum Erreichen des Kontraktionsmaximums wie auch der Zeitraum vom Kontraktionsmaximum bis zur Relaxation erfaßt wird, ist bei den normotonen Präparaten eine Induktion der phasischen Aktivität zu verzeichnen, die alle Bewertungskriterien mit Ausnahme der Frequenz umfaßt:

Kontraktionskraft:	+ 9,6 %
Fluktuationen:	+ 3,7 %
Zeitdauer der Einzelkontraktionskomplexe:	+ 15,4 %

Auch hier ist sowohl die Zeit bis zum Kontraktionsmaximum wie auch diejenige vom Kontraktionsmaximum bis zur Relaxation von der Steigerung betroffen (Abb. 20A-D).

4.7.1.1. Die Beeinflussung des Atropineffektes auf die Spontanaktivität durch Acetylcholin

Die Applikation von $10^{-7} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ Acetylcholin hat bei Anwesenheit von $3 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ Atropin weder bei den normotonen noch bei den spontan hypertensiven Präparaten einen nachweisbaren Effekt. Bei $3 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ Acetylcholin ist ein Anstieg der Kontraktionskraft (WKY: +0,76%, SHR: +12,3%), sowie eine geringfügige Verkürzung der Kontraktionskomplexe (WKY: -0,45%, SHR: -0,31%) festzustellen. Die hypertensiven Präparate weisen zudem eine Frequenzabnahme um 0,49 % auf.

$10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ Acetylcholin bewirken eine deutliche Veränderung des Aktivitätsmusters. Die Frequenz sinkt (WKY: -0,76%, SHR: -0,61%), während Kontraktionskraft und Zeitdauer der Einzelkontraktionskomplexe zunehmen (Kontraktionskraft: WKY: +0,35 %, SHR: + 16 %, Zeitdauer: WKY: +18 %, SHR: +12,5%) (Abb. 20 E-J).

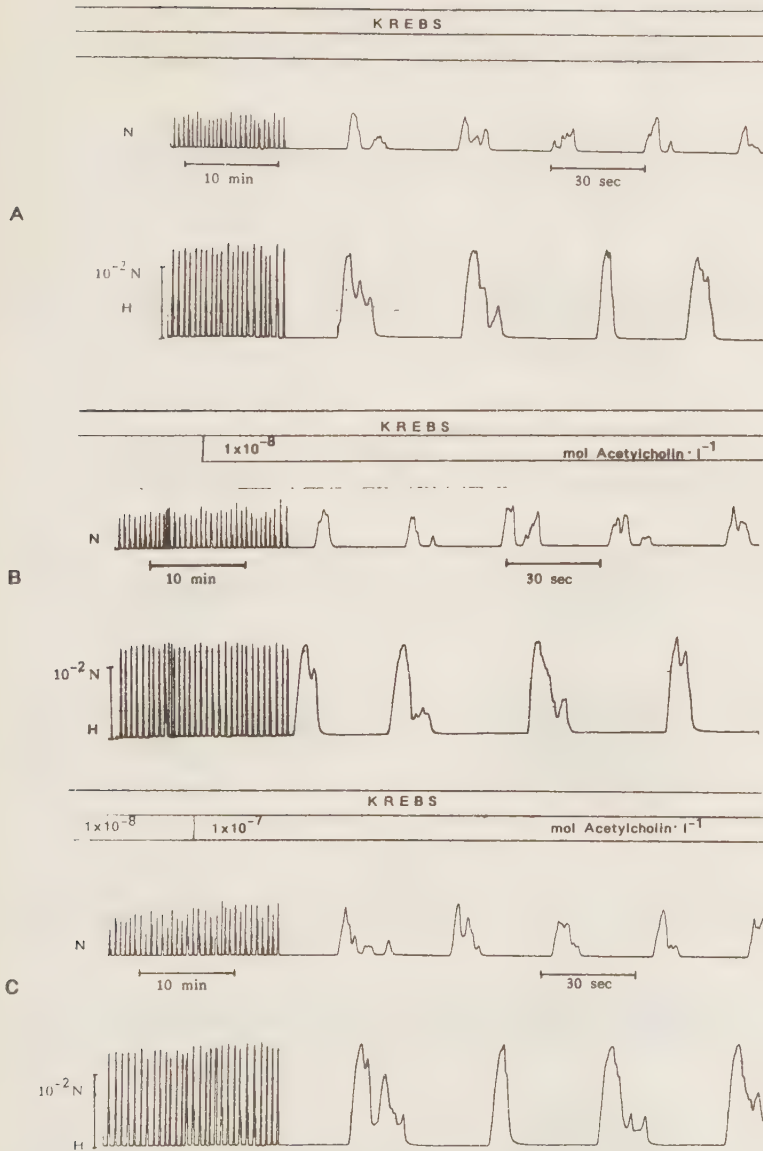


Abb. 18 A bis C: Fortlaufende Originalregistrierungen des Effekts steigender Acetylcholin-Konzentrationen auf die mechanische Spontanaktivität der isolierten *V. portae* sowie des Effekts einer Atropinapplikation bei Anwesenheit von Acetylcholin. Nähere Erläuterungen finden sich im Text.

Abb. 18, Teil I (A bis C)

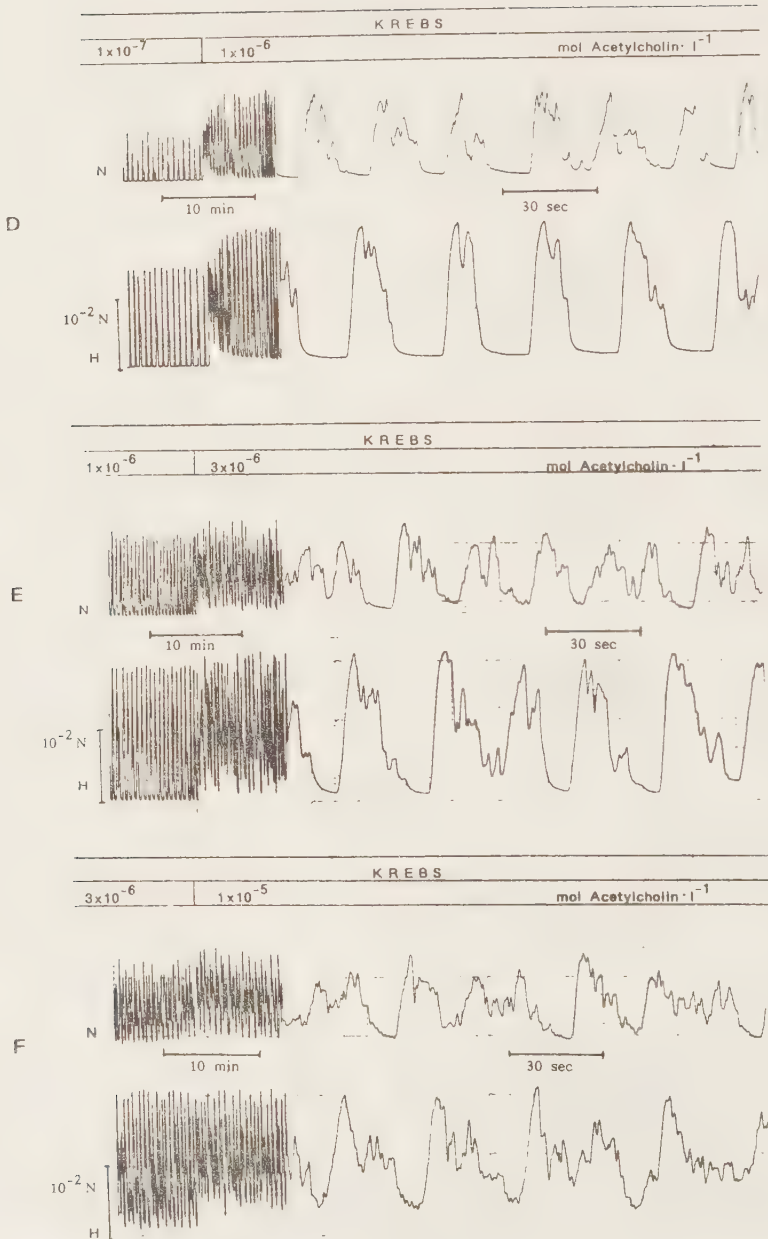


Abb. 18, Teil II (D bis F)

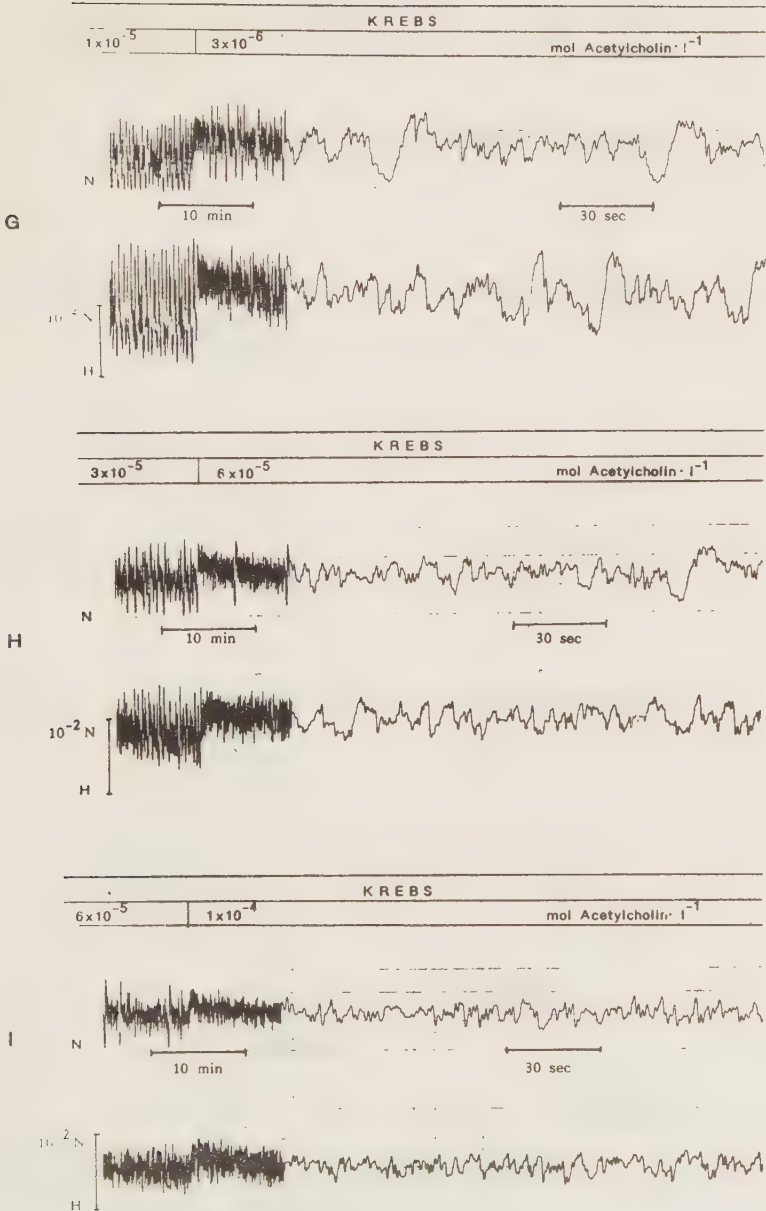


Abb. 18, Teil III (G bis I)

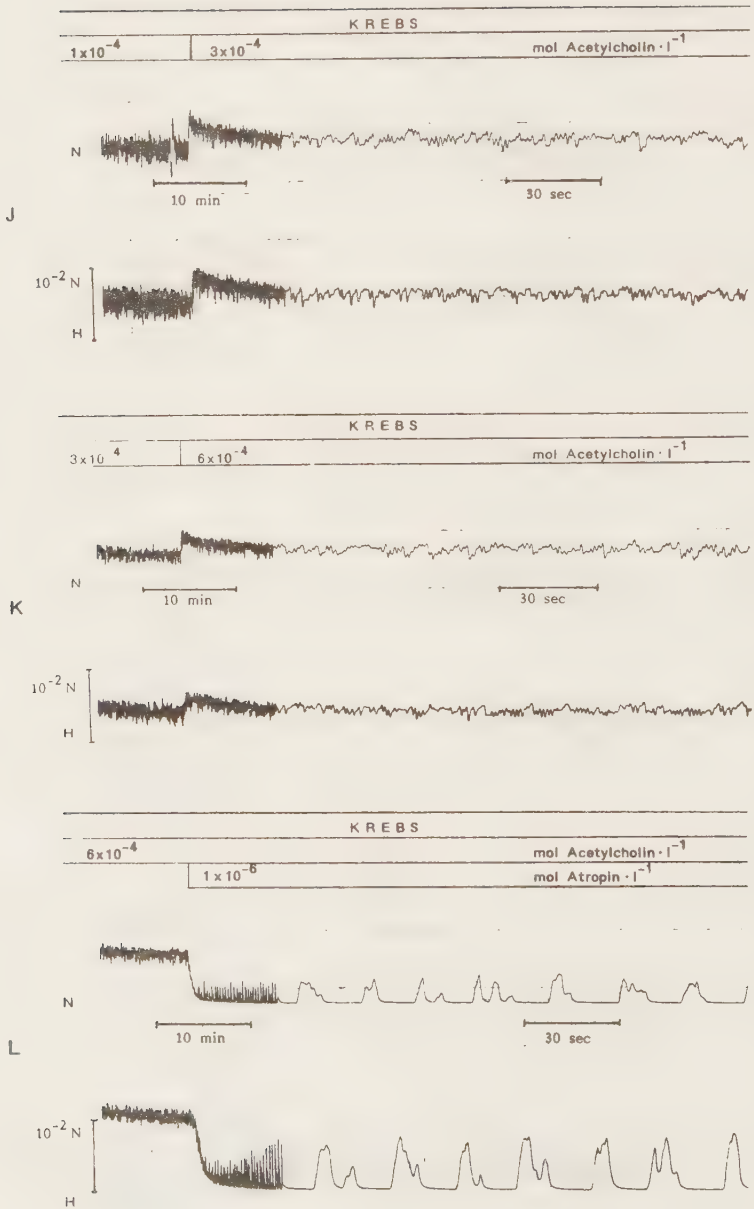


Abb. 18, Teil IV (J bis L)

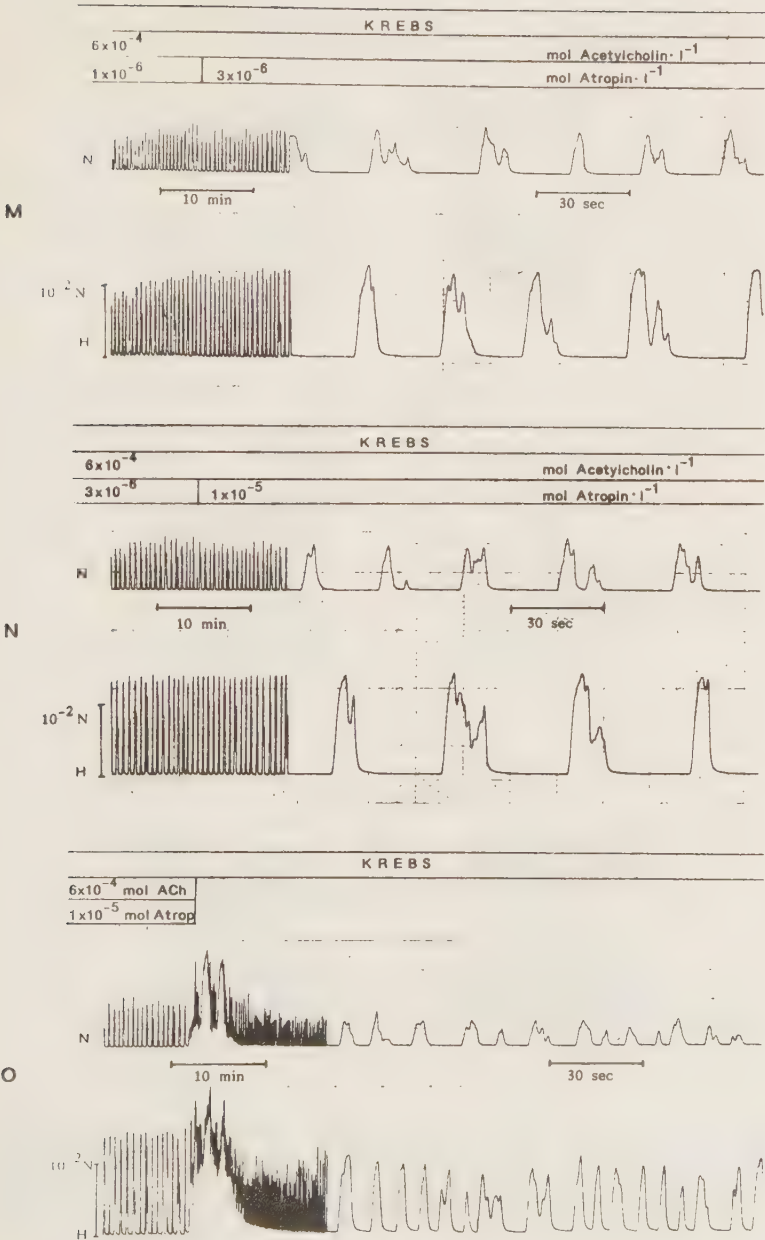


Abb. 18, Teil V (M bis O)

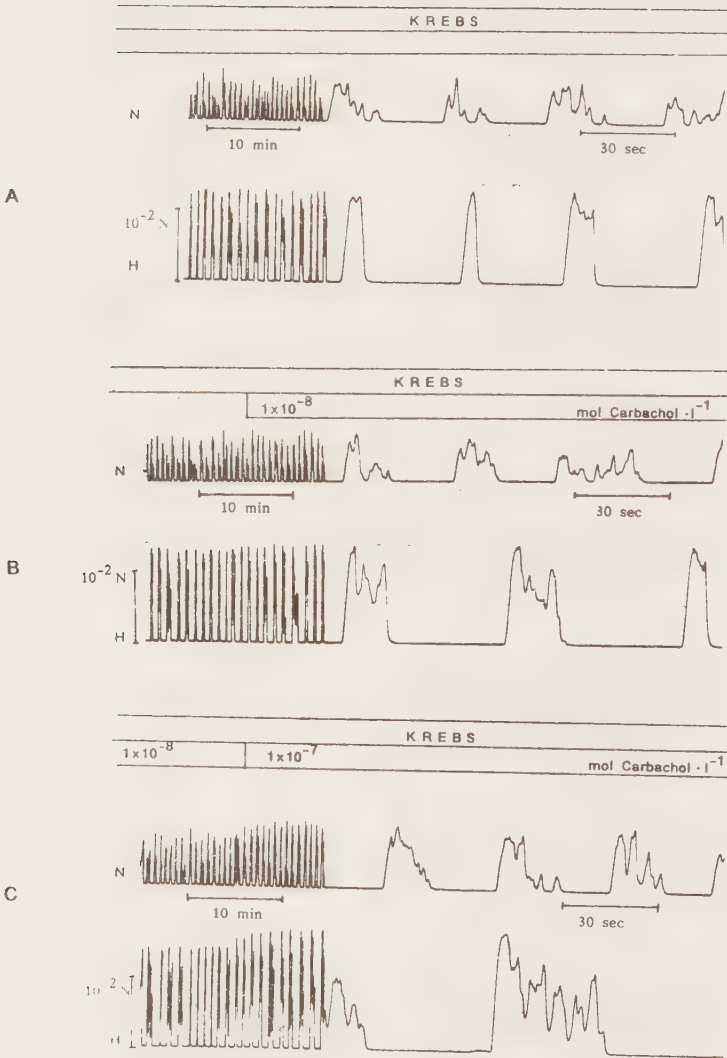


Abb. 19 A bis M: Fortlaufende Originalregistrierungen des Effekts steigender Carbachol-Konzentrationen auf die mechanische Spontanaktivität der isolierten Rattenportader sowie des Effekts einer Atropinapplikation bei Anwesenheit von Carbachol. Nähere Erläuterungen finden sich im Text.

Abb. 19, Teil I (A bis C)

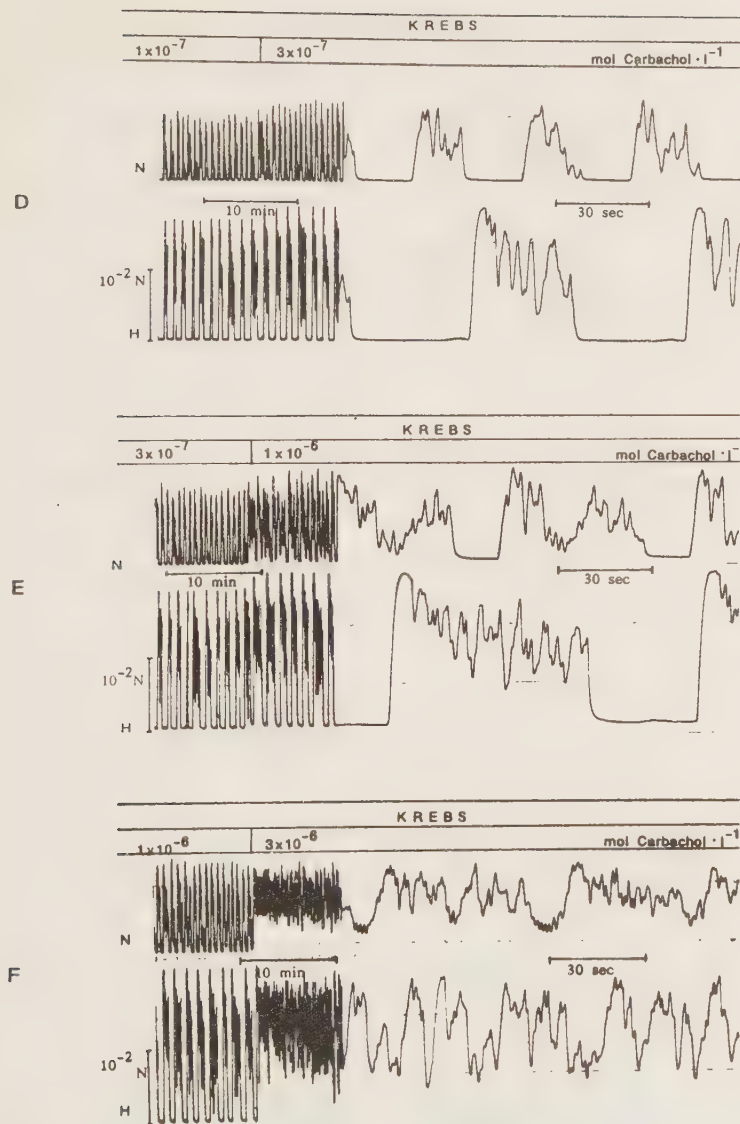


Abb. 19, Teil II (D bis F)

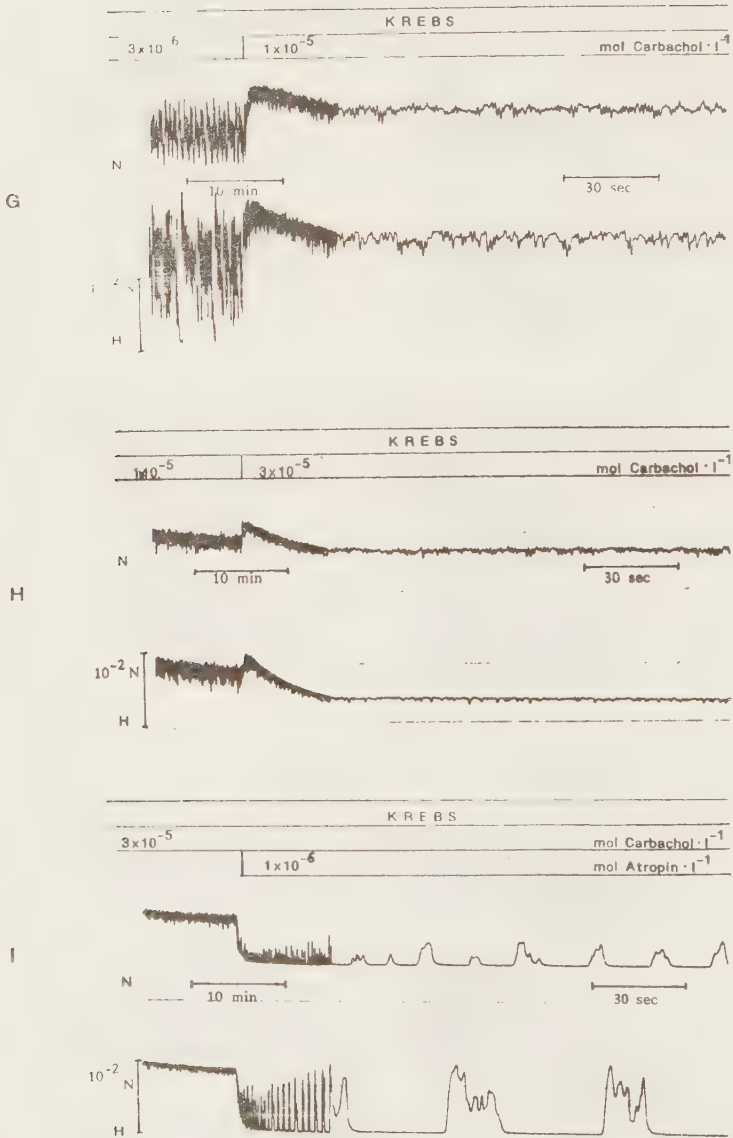
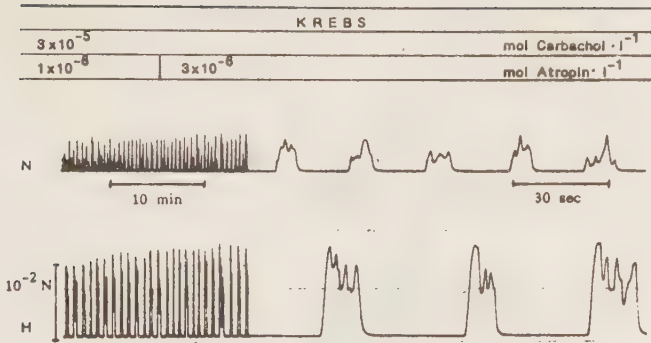
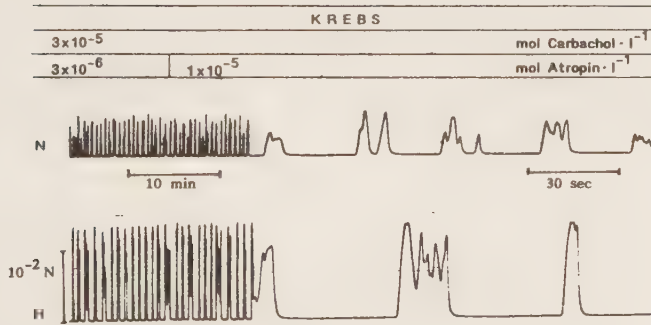


Abb. 19, Teil III (G bis I)

J



K



L

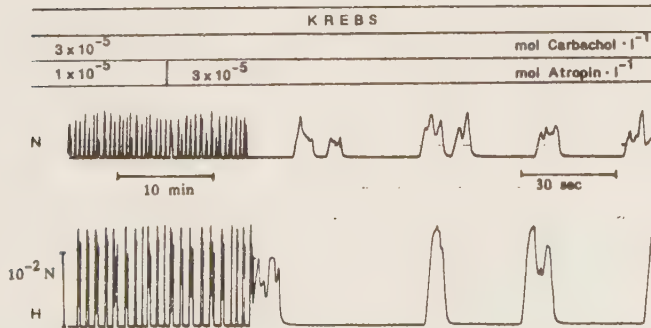


Abb. 19, Teil IV (J bis L)

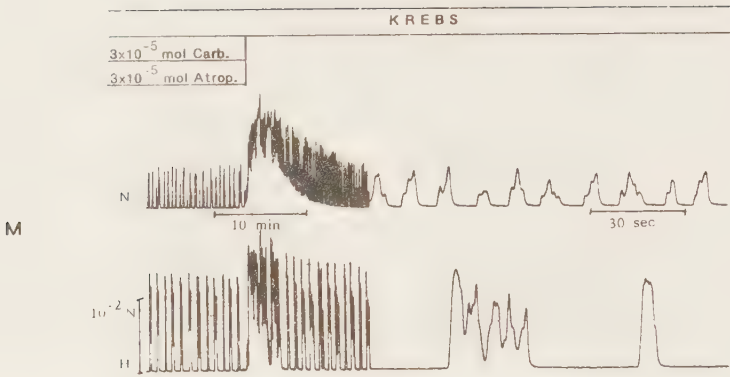


Abb. 19, Teil V (M)



Abb. 20 A bis J: Fortlaufende Originalregistrierungen des Effekts steigender Atropin-Konzentrationen auf die mechanische Spontanaktivität der isolierten V. portae sowie des Effekts einer Acetylcholinapplikation bei Anwesenheit von Atropin. Nähere Erläuterungen finden sich im Text.

Abb. 20, Teil I (A bis C)

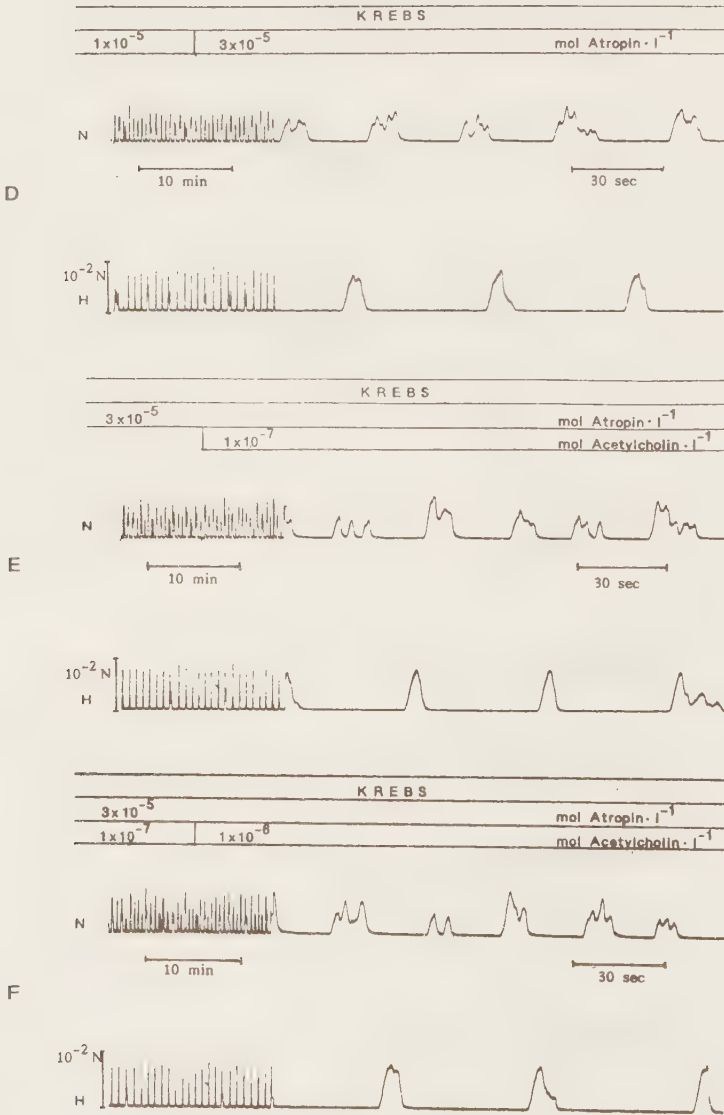
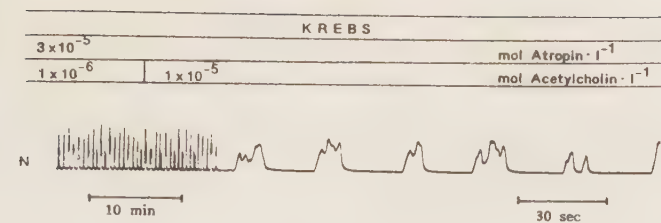
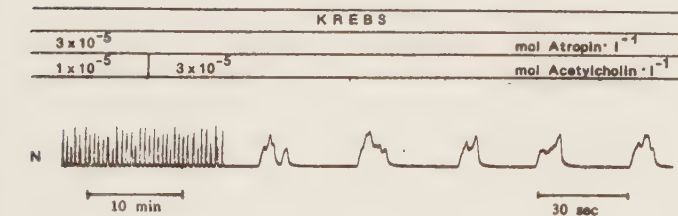


Abb. 20, Teil II (D bis F)

G



H



I

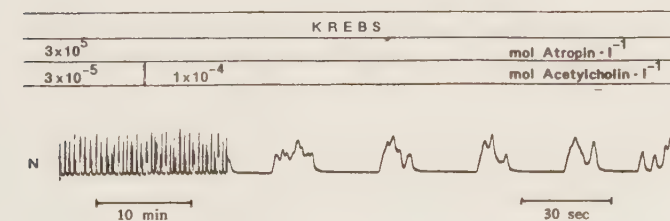


Abb. 20, Teil III (G bis I)

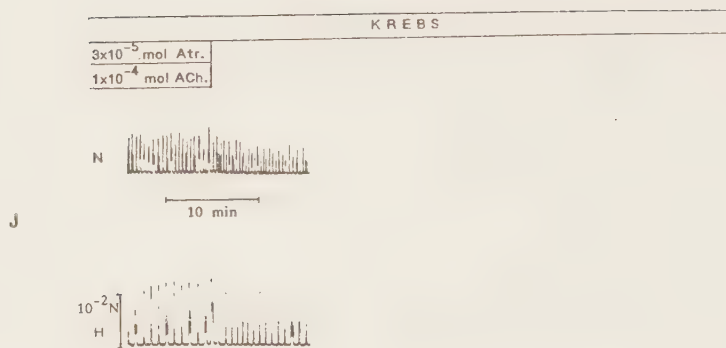


Abb. 20, Teil IV (J)

5. DISKUSSION

Die Muskulatur der isolierten V.portae der Ratte ist durch eine spontane mechanische Aktivität gekennzeichnet. Diese ist einer rhythmischen Modulation unterworfen und stellt sich in mehrgipfeligen, den Basaltonus überlagernden phasischen Kontraktionskomplexen dar, die in Dauer, Amplitudenhöhe und Frequenz variieren (Abb. 1). Bei der Pfortader der Ratte, des Meerschweinchens und des Kaninchens wurden Kontraktionsmuster ähnlicher Art auch durch andere Autoren aufgezeichnet und beschrieben (98, 181, 185, 200, 225, 261).

Im Spontanaktivitätsverhalten normo- und spontan hypertensiver Ratten lassen sich einige charakteristische Unterschiede feststellen. So weisen die Gefäße der normotonen Tiere eine um durchschnittlich 24 % höhere Kontraktionsfrequenz ($1,91 \text{ Kontraktionen} \cdot \text{min}^{-1} : 1,54 \text{ Kontraktionen} \cdot \text{min}^{-1}$) und annähernd doppelt so viele Fluktuationen pro Einzelkontraktionskomplex (2,1 : 1,1) auf. Ihre Kontraktionskraft erreicht hingegen nur Werte, die um 45 % unter denen der spontan hypertensiven Präparate liegen ($0,84 : 1,20 \text{ N} \times 10^{-2}$). Zudem weisen die Venen der SHR-Ratte eine um 15 % längere Dauer der einzelnen Kontraktionskomplexe auf. Da die Zeitdauer bis zum Erreichen des Amplitudenmaximums bei beiden Gefäßen nur um ca. 5 % differiert, beruht der Unterschied in der Gesamtzeit auf einer schnelleren Relaxationsfähigkeit der normotonen Präparate (Abb. 1, Tab. 1).

Aufgrund verschiedener Versuchsbedingungen lassen sich diese Ergebnisse mit den Resultaten anderer Autoren (98, 181, 225) kaum vergleichen. Nur REISINGER (185) bediente sich der gleichen Versuchsbedingungen, wie sie in der vorliegenden Arbeit beschrieben sind. Er beobachtete bei den Pfortaderpräparaten von WKY- gegenüber denen spontan hypertensiver Ratten eine um ca. 40 % höhere Kontraktionsfrequenz sowie eine um 70 % höhere Anzahl an Fluktuationen pro Einzelkontraktionskomplex. Nach seinen Untersuchungen ist die Kontraktionskraft bei den Gefäßen der normotonen Ratten um ca. 27 % geringer. Die Zeitdauer der einzelnen Kontraktionskomplexe ist bei den spontan hypertensiven Gefäßen etwa 13 % länger. Die prozentual unterschiedlichen, in der Tendenz jedoch identischen Resultate dieser Arbeit sind darin begründet, daß REISINGER sich zur Berechnung der einzelnen Parameter 25 (WKY) bzw. 32 (SHR) Meßdaten bediente, während in der vorliegenden Arbeit jeweils

50 Präparate, d.h. einige hundert Meßdaten, ausgewertet wurden.

Als Ursache für die bestehenden Unterschiede in der mechanischen Aktivität bei SHR- gegenüber WKY-Präparaten können angesehen werden:

1. eine veränderte elektrische Aktivität (70),
2. Abweichungen in der Morphologie der Gefäßwand, die sich in einer Hyperplasie der Muskelzellschicht äußern (164),
3. veränderte Ionenverhältnisse, wie eine erhöhte Membranpermeabilität der SHR-Gefäße besonders für Calcium (76, 110, 128-131, 174), unterschiedliche Aktivität der Na-K-Pumpe (3, 147, 165), ein herabgesetztes Calcium-Bindungsvermögen der Muskelzellmembran (64).

Die spontane mechanische Aktivität der V. portae weist eine enge Abhängigkeit von der Inkubationstemperatur auf. Die schrittweise Reduzierung der Inkubationstemperatur von 37° C auf 12° C wird sowohl von den Gefäßen der normotonen als auch von denen der spontan hypertensiven Ratten mit einer Abnahme der Kontraktionsfrequenz beantwortet (Abb. 2 A-F). Zunächst nimmt die Kontraktionskraft zu, um bei 32° C ihr Maximum zu erreichen, das bei den normotonen Präparaten 23 % bei den hypertensiven 7 % über dem Normwert liegt. Bei weiterem Senken der Temperatur fällt sie jedoch kontinuierlich ab, so daß bei 17° C noch 53 % (WKY) bzw. 37 % (SHR) des Normwertes der phasischen Kontraktionsamplituden festgestellt werden können. Bei 12° C sind schließlich nur noch vereinzelt Kontraktionskomplexe mit geringer Amplitude bei sämtlichen Präparaten zu beobachten.

Die Wiedererwärmung des Inkubationsmediums wird erst ab einer Temperatur von 22° C mit einer erneuten Induktion des phasischen Kontraktionsgeschehens beantwortet (Abb. 2 G-K). Kontraktionsfrequenz sowie Kontraktionsamplituden verhalten sich entsprechend den bei der Abkühlung beschriebenen Veränderungen, jedoch mit umgekehrter Reihenfolge. Eine Erwärmung des Inkubationsmediums auf über 37° C führt erneut zu einer Reduzierung der Spontanaktivität, die bei normotonen und spontan hypertensiven Präparaten gleich stark ausgeprägt ist, so daß bei einer Temperatur von 47° C ein nahezu vollständiges Erlöschen der mechanischen Aktivität festgestellt werden kann (Abb. 2 L-M).

In ihren Untersuchungen an der Pfortader des Meerschweinchens konnten auch ZINNHOBLE (261) (37°C - schrittweise Reduktion auf 21°C und Wiedererwärmung auf 37°C) und SCHWARZ (200) (22°C schrittweise Erwärmung auf 37°C) eine derartige Abhängigkeit der Spontanaktivität von der Inkubationstemperatur beobachten. Dies steht in Einklang mit den von VANHOUTTE und LORENZ (238) an Hunde-Mesenterialvenen gemachten Beobachtungen.

Als Ursache für die durch Temperaturänderung bedingten Effekte auf die Spontanaktivität in dem Temperaturbereich, in dem eine Denaturierung wohl nicht Grund für den Funktionsausfall ist, wie das bei 47°C anzunehmen ist, können angesehen werden:

1. Änderung der enzymatischen Reaktionen (Aktomyosin-ATPase, Na-K-ATPase) (31),
2. Änderung des Zellmetabolismus im besonderen der Calcium-Homöostase im Intrazellulärraum (130),
3. Änderung der Membranpermeabilität für einige Ionen (62, 90, 134, 204),
4. Änderung der elektromechanischen Kopplung (32, 150).

Sowohl die Spontanaktivität als auch die durch KCl und Noradrenalin induzierten Kontraktionen der V. portae der Ratte und des Meerschweinchens weisen eine starke Abhängigkeit von der extrazellulären Calcium-Konzentration auf (93, 121, 200, 261; Abb. 3 A-F und 4 A-G).

In einer nominell Calcium-freien KREBS-Lösung kommt es zum völligen Sistieren der Spontanaktivität der Pfortader (200, 261; Abb. 3 B und 4 B). Die Erhöhung der extrazellulären KCl-Konzentration sowie die Applikation von Noradrenalin bewirken unter den Bedingungen einer nominell Calcium-freien KREBS-Lösung keine nachweisbare Kraftentwicklung. Dabei sind im Verhalten der Gefäße normo- und spontan hypertensiver Ratten keine erkennbaren Unterschiede feststellbar.

Das Verhalten der induzierten mechanischen Aktivität der V. portae der Ratte unterscheidet sich hier wesentlich von dem anderer Gefäßmuskeln, wie der Aorta oder der Pulmonalarterie des Kaninchens. Bei diesen Gefäßen konnte nämlich festgestellt werden, daß durch Applikation von Noradrenalin oder KCl in Calcium-freie Inkubationslösung eine Kontraktionsantwort von 40 bis 60 % der Norm induziert wird (38).

Als eine Ursache für das unterschiedliche Verhalten der verschiedenen Gefäßmuskeln in Calcium-freier KREBS-Lösung wird eine unterschiedliche Größe des Sarkoplasmatischen Retikulums angegeben. So nimmt das Sarkoplasmatische Retikulum von glatten Muskelzellen in großen elastischen Arterien, wie etwa der Pulmonalarterie oder der Aorta des Kaninchens, einen Raum von 5 bis 7 % des Nukleus- und Mitochondrien-freien Zellvolumens ein, während sein Anteil bei spontan aktiven Gefäßen wie der Pfortader nur 2 % dieses Volumens ausmacht (63, 207). DEVINE (63) stellte fest, daß sich die Größe des Sarkoplasmatischen Retikulums mit der Fähigkeit glatter Muskelzellen, sich in Calcium-freier Lösung zu kontrahieren, korrelieren läßt. Dabei wurden jedoch die möglicherweise bei den einzelnen Gefäßtypen bestehenden Unterschiede in der Ausbildung des granulierten und agranierten Sarkoplasmatischen Retikulums sowie in den Permeabilitätseigenschaften der Zellmembran nicht berücksichtigt (125, 222).

COLLINS et al. (56) kamen zu folgenden alternativen Erklärungsmöglichkeiten für die Abhängigkeit der Kraftentwicklung der glatten Gefäßmuskulatur von der extrazellulären Calcium-Konzentration:

- a) Sämtliche zur Aktivierung des Kontraktionsmechanismus benötigten Calcium-Ionen entstammen dem Extrazellulärraum. Im Intrazellulärraum liegt kein gebundenes Calcium vor, welches durch Agonisten freigesetzt werden kann.
- b) Intrazellulär gebundenes Calcium kann als Quelle für die Aktivierung des glatten Muskels dienen. Voraussetzung hierfür ist jedoch die Anwesenheit von extrazellulärem Calcium. Ebenso ist extrazelluläres Calcium notwendig für die Aufrechterhaltung der induzierten Kontraktion.

In verschiedenen Arbeiten konnte nämlich gezeigt werden, daß es bei extrazellulärem Calcium-Entzug zu einem Sistieren der für den Kontraktionsmechanismus der V. portae wesentlichen Spikegenerierung kommt (73, 96).

Zur Auslösung der Spontanaktivität bzw. zur Aufrechterhaltung der durch KCl induzierten Kontraktion ist für die Pfortader der Ratte und des Meerschweinchens eine Schwellenkonzentration des Calciums im Bereich von 0,1 bis 0,3 $\text{mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ erforderlich (238, 261).

Die Abbildungen 3 A-F und 4 A-G zeigen die Abhängigkeit der induzierten mechanischen Kontraktionsantworten von der extrazellulären Calcium-Konzentration. Bereits bei einer Calcium-Konzentration von $0,25 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ ist bei beiden Induktoren (KCl und Noradrenalin) eine Kontraktionsantwort nachweisbar. Diese läßt sich durch weitere stufenweise Erhöhung der extrazellulären Calcium-Konzentration erheblich steigern. Bei einer Calcium-Konzentration von $5 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ erreicht die durch KCl induzierte Kraftentwicklung Werte, die um 118 % (WKY) bzw. 125 % (SHR) über der bei $2,5 \text{ mmol Ca}^{++} \cdot \text{l}^{-1}$ gemessenen Ausgangsnorm liegen. Im Falle der Noradrenalin-Applikation werden 133 % (WKY) bzw. 118 % (SHR) des Normwertes erreicht.

Die dabei festzustellenden Abweichungen zwischen normotonen und spontan hypertensiven Präparaten sind so geringfügig, daß sie auf keinen Unterschied im Calcium-Regulationsmechanismus der glatten Muskelzelle zwischen beiden Stämmen schließen lassen. Diesen Ergebnissen widersprechen die Untersuchungen anderer Autoren (179, 181). So weist nach Ansicht von PANG (179) die V. portae spontan hypertensiver Ratten eine geringere Abhängigkeit von der extrazellulären Calcium-Konzentration auf als die normotonen Kontrollpräparate.

PEGRAM und PANG (181) stellten fest, daß die Pfortader spontan hypertensiver Ratten in der Lage ist, bei subnormaler Calcium-Konzentration ihre Noradrenalin-induzierte Kontraktionsantwort länger aufrechtzuerhalten.

Beobachtungen von ZINNHOBLE (261) und SCHWARZ (200), nach denen an der Pfortadermuskulatur des Meerschweinchens bereits bei einer extrazellulären Calcium-Konzentration von $2,5 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ eine annähernd maximale Aktivierung des Kontraktionsmechanismus durch Noradrenalin induziert wird, konnten an der Muskulatur der V. portae von SHR- und WKY-Ratten nicht bestätigt werden.

Die vorliegende Arbeit befaßt sich in großem Umfang mit dem Einfluß neuraler Faktoren auf das Kontraktionsgeschehen. Änderungen im Bereich des vegetativen Nervensystems, wie eine erhöhte sympathische Aktivität, eine gesteigerte Empfindlichkeit der glatten Gefäßmuskulatur gegenüber α -adrenerger Stimulation, sowie Abweichungen im Bereich der parasympathischen Aktivität werden als mögliche Ursache der Hypertonie diskutiert, ohne daß es bisher möglich war, eine eindeutige Antwort auf diesen Fragenkreis zu finden (3, 248, 250, 253).

Die Versuche einer Stimulation der α -Rezeptoren der glatten Gefäßmuskulatur durch den Transmitter des sympathischen Nervensystems Noradrenalin sowie Adrenalin, das entweder direkt auf die Gefäßmuskulatur einwirkt, oder die Freisetzung des Transmitters Noradrenalin über eine Aktivierung der praesynaptischen β -Adrenorezeptoren veranlaßt, zeigen sowohl bei den normotonen wie auch bei den spontan hypertensiven Präparaten ein biphasisches Verhalten.

Im unteren Dosierungsbereich von 10^{-9} bis $3 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ (Noradrenalin) bzw. $10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ (Adrenalin) kommt es zunächst zu einer rein phasischen Aktivierung des Kontraktionsgeschehens (Abb. 5 A-F und 6 A-H). Die Kontraktionskraft erreicht bei Noradrenalin $3 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ Werte, die 145 % (WKY) bzw. 190 % (SHR) des entsprechenden Normwertes betragen, bei Adrenalin $10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ werden bei allen Präparaten durchschnittlich 136 % des Normwertes gemessen.

Als Ursache für die Induktion des Kontraktionsgeschehens durch Noradrenalin und Adrenalin wird eine Stimulierung von α -Rezeptoren der glatten Gefäßmuskulatur angesehen. Diese wiederum führt zu einer Steigerung des Calcium-Influges sowie einer Freisetzung von Calcium aus intrazellulären Speichern (46, 58, 80, 118, 125, 258, 260). Der Calcium-Einstrom erfolgt hierbei über potentialabhängige Calcium-Kanäle in der Membran (74, 118, 125, 143, 147, 179).

Höhere Konzentrationen (Noradrenalin $10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$, Adrenalin $3 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) induzieren einen tonischen Spannungsanstieg, der von hochfrequenten phasischen Kontraktionskomplexen überlagert wird (Abb. 5 G, 6 J). Bei dieser Konzentrationsstufe wird auch das Maximum der induzierten Kraftentwicklung erreicht. Dieser Zustand einer erhöhten tonischen Spannung beruht auf einer Daueraktivierung der Muskelzelle, die ihrerseits daraus resultiert, daß die für den Kontraktionsmechanismus verfügbare Konzentration an intrazellulären Calcium-Ionen dauerhaft erhöht ist. Ursache hierfür ist, daß Calcium schneller und vermehrt in die Zelle eindringt, als es in der Lage ist, diese zu verlassen.

Während im Falle der Noradrenalin-Applikation eine erhöhte Reaktivität der Gefäße spontan hypertensiver Ratten zu beobachten ist, zeigen im Falle der Adrenalin-Einwirkung Gefäße von SHR und WKY übereinstimmendes Verhalten.

Zur Frage, ob die venösen Gefäße spontan hypertensiver Ratten eine erhöhte Reaktivität gegenüber α -adrenerger Stimulation aufweisen, sind die Angaben der Literatur ebenso widersprüchlich wie die Ergebnisse dieser Arbeit. PANG und SUTTER (180) sowie SUTTER und LJUNG (228) berichten von einer bei SHR erhöhten Kontraktionsantwort der Pfortadermuskulatur auf Noradrenalin-Applikation. Andere Autoren (164, 185) konnten keinen derartigen Unterschied feststellen.

Im Gegensatz dazu sind die Aussagen der Literatur zur arteriellen Seite des Gefäßsystems eindeutig. So zeigen die Arterien spontan hypertensiver Ratten für Noradrenalin ein verstärktes neuronales Bindungsvermögen und eine erhöhte Reaktivität (248, 250, 253). Hinweise dafür, daß diese größere Sensitivität gegenüber Noradrenalin postsynaptisch gelegen ist, ergeben sich aus einer Reihe von Untersuchungen, nach denen die Unterschiede im Reaktionsverhalten von SHR gegenüber WKY erst nach Denervierung der Gefäße bzw. Kokain-vermittelter Hemmung der Noradrenalin-Aufnahme adrenerger Nervenendigungen festzustellen sind (248). EKAS (71) und WHALL (253) schließen aber auch eine gesteigerte Noradrenalin-Freisetzung nach Stimulierung sympathischer Nerven bei spontan hypertensiven Ratten nicht aus. WEBB und VANHOUTTE (248, 249) stimmen mit dieser Auffassung überein, gehen aber gleichzeitig davon aus, daß die Nervenendigungen adulter hypertensiver Ratten in der Lage sind, die dort vorherrschende Noradrenalin-Konzentration so zu beeinflussen, daß die Effektorantwort mit der der normotonen Präparate vergleichbar ist. ABBOUND (3) sieht die Ursache der arteriellen Hyperreaktivität bei Hochdruckratten zum einen in einer Reduzierung der praesynaptischen α_2 -Rezeptoren, was wiederum zu einer vermehrten Noradrenalin-Freisetzung nach Nervenstimulation führt. Zum anderen zieht er auch eine verminderte parasympathische Hemmung der Noradrenalin-Freisetzung sowie eine erhöhte Sensitivität der postsynaptischen α_1 -Rezeptoren in Betracht.

Nach vorausgegangener Aktivierung des Kontraktionsgeschehens durch Noradrenalin ($10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) führt eine anschließende Blockade der α -Rezeptoren durch Phentolamin zu einer weitgehenden Reversion der durch Noradrenalin bedingten Veränderungen des mechanischen Aktivitätsmusters. Daß dieser die Noradrenalin-Wirkung antagonisierende Effekt des Phentolamins mit steigender Konzentration dieses α -Rezeptorenblockers zunimmt, spricht für einen kompetitiven

Hemmungsmechanismus (Abb. 5 M-O). Die bei einer Adrenalin-Konzentration von $10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ auftretende Hemmung des Kontraktionsgeschehens (Abb. 6 L) scheint aber neben der Wirkung des Adrenalins auf α -Rezeptoren noch über einen anderen Mechanismus vermittelt zu werden, da sie durch anschließende α -Rezeptorenblockade mittels Phentolamin nur teilweise revidiert werden kann (Abb. 6 M-Q).

Die Stimulierung von β -Rezeptoren durch Orciprenalin bewirkt im Konzentrationsbereich von 10^{-9} bis $10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ eine Hemmung der phasischen Spontanaktivität, die sich in einer Frequenzabnahme sowie einer geringfügigen Verminderung der Kontraktionskraft äußert (Abb. 7 A-F).

Untersuchungen von AXELSSON (15) über die Wirkung von Isoproterenol, einem Isomer des Orciprenalins, auf das Kontraktionsverhalten der isolierten Rattenpfortader zeigen ebenfalls eine Abnahme der mechanischen Kraftentwicklung. Er stellt jedoch eine unveränderte oder gar erhöhte Kontraktionsfrequenz fest. Die relaxierende Wirkung der β -adrenergen Agonisten wird zum einen einer gesteigerten Aktivität der elektrogenen Na-Pumpe und damit einer K-induzierten Relaxation zugeschrieben, zum anderen einem Anstieg der intrazellulären cyclo-AMP-Konzentration (232, 233).

Ab einer Konzentration des Orciprenalins von $10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ im Inkubationsmedium nimmt die Kontraktionskraft bei weiterer Frequenzverminderung zu (Abb. 7 H-I). Bei derart hohen Konzentrationen scheint neben dem stimulierenden Effekt des Orciprenalins auf die β -Rezeptoren ein weiterer Wirkungsmechanismus in Gang zu kommen, der eine Erhöhung der für den Kontraktionsmechanismus zur Verfügung stehenden intrazellulären Calcium-Konzentration zur Folge hat.

Bei Anwesenheit von Orciprenalin ($3 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) im Inkubationsmedium bewirkt die Applikation des α -Rezeptorenblockers Phentolamin annähernd die gleichen Veränderungen des Spontanaktivitätsmusters der V.portae, wie sie bei alleiniger Phentolaminapplikation in das KREBS-Lösung enthaltende Organbad zu beobachten sind.

Während des gesamten Versuchsablaufes sind im Verhalten der Gefäße spontan hypertensiver gegenüber denen normotoner Ratten keine signifikanten Unterschiede feststellbar. Auch MURAKAMI (168) konnte bei seinen Untersuchun-

gen an der Pfortader von SHR- und WKY-Ratten keinen Hinweis für eine erhöhte Sensitivität spontan hypertensiver Gefäße gegenüber β -adrenerger Stimulation beobachten. Arterielle Gefäße spontan hypertensiver Ratten beantworten eine Isoproterenoleinwirkung hingegen mit einer deutlich verminderten Relaxation (138, 233). COHEN (54) schließt daher einen Defekt im Bereich des Relaxationsmechanismus der glatten Gefäßmuskulatur von SHR als mögliche Ursache für den Bluthochdruck nicht aus.

Die Applikation von Dopamin, einer Durchgangsstufe bei der Noradrenalin-Synthese, das in allen Segmenten von Rattengefäßen nachgewiesen werden konnte (102), sowie die Applikation von Dobutamin, das sich vom Dopamin nur durch einen Substituenten am Stickstoffatom unterscheidet, führt im Dosierungsbereich von 10^{-9} bis $10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ (Dopamin) bzw. 10^{-7} bis $10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ (Dobutamin) zu einer Stimulierung der phasischen Spontanaktivität (Abb. 8 A-L und 9 A-E). Während die Kontraktionsfrequenz abnimmt, erfahren Kraft, Dauer und Anzahl der Fluktuationen der einzelnen Kontraktionskomplexe eine deutliche Steigerung. Bei einer Konzentration des Dopamins von 3×10^{-4} und $10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ erfolgt zumindest bei den Gefäßen der normotonen Ratten auch eine Induktion der tonischen Spannungskomponente. Dieser vasokonstriktorische Effekt des Dopamins sowie des Dobutamins beruht auf einer Stimulierung von α -Rezeptoren der Gefäßmuskulatur, die wiederum eine Erhöhung der für den Kontraktionsvorgang zur Verfügung stehenden intrazellulären Calcium-Konzentration zur Folge hat (91).

Während im Fall der Dopamin-Applikation keine wesentlichen Unterschiede im Reaktionsverhalten der Pfortadermuskulatur von SHR gegenüber der von WKY-Ratten festzustellen sind, beantworten die Gefäße der spontan hypertensiven Ratten die Dobutamin-Einwirkung mit einer stärker ausgeprägten mechanischen Kraftentwicklung. Vergleicht man diese Ergebnisse mit denen einer α -Rezeptoren-Stimulierung durch Noradrenalin bzw. Adrenalin in der vorliegenden Arbeit und bezieht die in der Literatur (3, 71, 248, 249, 250, 253) beschriebenen unterschiedlichen Auffassungen über eine eventuell erhöhte Sensitivität der venösen Gefäßmuskulatur gegenüber α -Rezeptoren stimulierenden Substanzen mit ein, so läßt sich letztlich keine eindeutige Aussage zu dieser Fragestellung machen.

Hohe Konzentrationen dieser Substanzen (Dopamin $3 \times 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$, Dobutamin ab $3 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) bewirken eine Hemmung der mechanischen Aktivität (Abb. 8 M und 9 F-G). Als Ursache hierfür muß ein weiterer Mechanismus angesehen werden, der der Stimulierung der α -Rezeptoren entgegenwirkt und der zu einer Reduzierung der intrazellulären Calcium-Konzentration führt. Dies kann über eine Hemmung des Calcium-Influges, gesteigerte Bindung des Calciums in den intrazellulären Speichern, sowie eine Aktivierung der Calcium-ausschleusung erfolgen.

Dieser hemmende Effekt auf die Kontraktionsaktivität bleibt durch eine nachfolgende Applikation des α -Rezeptorenblockers Phentolamin unbeeinflusst (Abb. 8 N-O, 9 H-J). Während im Fall der Dobutamin-Applikation eine Zellschädigung durch hohe Konzentrationen dieser Substanz eindeutig verneint werden kann, da bei Reinkubation in normaler KREBS-Lösung eine Reinduktion der phasischen Spontanaktivität erfolgt (Abb. 8 K), läßt sie sich im Fall der Dopamin-Einwirkung nicht ausschließen, da hier bei Reinkubation in KREBS-Lösung keine, bzw. bei den spontan hypertensiven Präparaten eine sehr geringe Reversion der durch Dopamin hervorgerufenen Hemmung der mechanischen Aktivität zu beobachten ist (Abb. 9 J).

Um den Effekt einer vorausgegangenen α -Rezeptorenblockade auf die Beeinflussung der glatten Gefäßmuskulatur der V. portae der Ratte durch Noradrenalin bzw. Adrenalin besser beurteilen zu können, wurde zunächst untersucht, ob die alleinige Applikation von α -Rezeptorenblockern einen Eigeneffekt auf das Spontanaktivitätsverhalten der Pfortader aufweist. Dazu wurden drei verschiedene Substanzen herangezogen:

1. Prazosin, ein Sympatholytikum mit spezifischer Wirkung auf α_1 -Rezeptoren, die sich an der glatten Muskelzelle befinden,
2. Yohimbin, ein α_2 -Rezeptorenblocker, wobei α_2 -Rezeptoren sowohl an der glatten Muskelzelle selbst, wie auch praesynaptisch zu finden sind, wo sie über einen negativen Feedback-Mechanismus eine Reduzierung der Noradrenalin-Freisetzung bewirken,
3. Phentolamin, das α_1 - und α_2 -Rezeptoren gleichermaßen blockt (256).

Dabei ist festzustellen, daß alle drei Sympatholytika eine Induktion des Kontraktionsgeschehens bewirken. Bei Frequenzverminderung kommt es zu einer Steigerung der Kontraktionskraft sowie der Fluktuationen und Zeitdauer der einzelnen Kontraktionskomplexe. Als Ursache für diesen vasokonstriktorischen Effekt mag, in Anlehnung an den bei β -Rezeptorenblockern beschriebenen "intrinsic"-Effekt (4), in Betracht gezogen werden, daß durch Anheftung der α -Rezeptorenblocker an den jeweiligen Rezeptor die gleichen Mechanismen ausgelöst werden wie bei Anheftung von α -Rezeptoren stimulierenden Substanzen, wenn auch in geringerem Umfang. Eine direkte Beeinflussung der Membranstabilität durch α -Rezeptorenblocker kann jedoch auch nicht ausgeschlossen werden. Die Gefäße der normotonen und spontan hypertensiven Ratten zeigen dabei mit geringen graduellen Abweichungen übereinstimmendes Verhalten (Abb. 10 A-F, 11 A-G, 12 A-D, 13 A-D, 15 A-C, 16 B, 17 B).

Während der vasokonstriktorische Eigeneffekt des Prazosins auch bei sehr hohen Konzentrationen ($10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) erhalten bleibt (Abb. 10 F und 11 G), setzt bei den übrigen Substanzen im höheren Dosierungsbereich (Phentolamin: ab $10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$, Yohimin: ab $3 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) eine Hemmung der mechanischen Aktivität ein, die vermutlich auf einer Beeinflussung der Membranpermeabilität beruht, die in einer Reduzierung der für den Kontraktionsvorgang zur Verfügung stehenden intrazellulären Calcium-Konzentration resultiert (Abb. 12 E-G, 13 E-F, 14 D-G, 15 D-F).

Trotz des oben beschriebenen vasokonstriktorischen Eigeneffektes verhindert eine Blockade von α -Rezeptoren durch Prazosin ($10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) sowohl bei den WKY- wie auch bei den SHR-Präparaten die normalerweise durch alleinige Applikation von Noradrenalin ($10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) vermittelte Induktion des Kontraktionsgeschehens. Ursache hierfür ist eine reversible Anheftung von Prazosin an die α -Rezeptoren, so daß Noradrenalin keine Möglichkeit mehr hat, auf diesen Rezeptor einzuwirken. Entsprechendes gilt für eine gleichzeitige Blockade von α_1 - und α_2 -Rezeptoren durch Phentolamin (Abb. 10 G, 14 H, 16 D). Bei Steigerung der Noradrenalin-Konzentration erfolgt sogar eine Hemmung der mechanischen Aktivität. Diese mag darauf beruhen, daß Noradrenalin bei Anwesenheit von Prazosin ($10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) einen nicht rezeptorvermittelten Eigeneffekt auf die Membranstabilität ausübt. Auch in diesem Reaktionsverhalten zeigen normo- und hypertensive Präparate Übereinstimmung (Abb. 10 H-K).

Bei alleiniger α_2 -Rezeptorenblockade durch Yohimbin in einer Konzentration von $3 \times 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ und damit einer Konzentration, die zu einer totalen Inhibition der phasischen Aktivität führt, unterbleibt die normalerweise durch die Applikation von Noradrenalin ($10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) hervorgerufene Aktivierung des Kontraktionsgeschehens (Abb. 12 H-I). Erst bei einer Konzentration des Noradrenalins von 3×10^{-5} und $5 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ kommt die stimulierende Wirkung des Noradrenalins auf die mechanische Aktivität wieder zum Tragen. Entsprechendes ist im Fall einer vorausgegangenen Blockade von α_2 -Rezeptoren durch Yohimbin ($3 \times 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) und bei Anwesenheit von Phentolamin (10^{-4} und $10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) festzustellen (Abb. 13 G-H, 15 G-K, 17 C).

Dagegen kann Adrenalin in einer Konzentration von $3 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ den α_1 -Rezeptorenblocker Prazosin teilweise vom Rezeptor verdrängen und eine Stimulierung des Kontraktionsgeschehens bewirken (Abb. 11 I, 17 D).

Sehr hohe Konzentrationen des Adrenalins (6×10^{-5} und $10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) führen jedoch zu einer Hemmung des Kontraktionsgeschehens, die sich nicht auf die sogenannte "Adrenalin-Umkehr", sondern vermutlich auf eine nicht rezeptor-vermittelte Beeinflussung der Membranstabilität zurückführen läßt (Abb. 11J-K). Auch hier sind keine Abweichungen im Verhalten der Gefäße von SHR gegenüber denen der WKY-Ratten festzustellen.

Die Parasympathomimetika Acetylcholin und Carbachol zeigen eine biphasische Wirkung auf die mechanische Spontanaktivität der isolierten V. portae der Ratte. Im Dosierungsbereich von 10^{-8} bis $10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ stimulieren sie zunächst die phasische dann auch die tonische Komponente der Spontanaktivität. Bei $10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ wird dann das Maximum der Kontraktionsantwort erreicht, das sowohl im Falle der Acetylcholin-Applikation als auch bei Carbachol-Einwirkung 200 % (WKY) bzw. 170 % (SHR) der Ausgangsnorm beträgt (Abb. 18 A-D, 19 A-E).

Ab einer Konzentration von 3×10^{-6} bis $10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ kommt es zu einer Unterdrückung der phasischen Spontanaktivität (Abb. 18 E-K, 19 F-H).

Bei anschließender Applikation von Atropin in niedriger Dosierung ($10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) erfolgt eine sofortige Relaxation auf das Basaltonusniveau sowie eine Reinduktion der phasischen Aktivität. Atropin in äquimolarer Konzentration wie Acetyl-

cholin bzw. Carbachol bewirkt eine vollständige Reversion zum normalen Spontanaktivitätsmuster, welches auf einen kompetitiven Antagonismus zwischen Atropin und Acetylcholin bzw. Carbachol hinweist (Abb. 18 L-N, 19 J-L).

Auch v. LOH (153) beobachtete bei seinen Untersuchungen an der V. portae des Meerschweinchens eine Steigerung der Spontanaktivität durch Acetylcholin, die seiner Ansicht nach auf einer Membrandepolarisation, Frequenzzunahme der spontanen Spikeentladung, sowie einer dadurch bedingten Steigerung des Gewebetonus beruht. Einen stimulierenden Effekt von Acetylcholin auf die phasische Aktivität der Pfortader des Meerschweinchens, der sich jedoch vor allem in einer Frequenzzunahme des phasischen Kontraktionsgeschehens ausdrückt, stellte auch SCHWARZ (200) fest. Beide Autoren bestätigen die vorliegende Untersuchung, nach der die Acetylcholinwirkung durch Atropin vollständig antagonisiert werden kann. V. LOH (153), der feststellte, daß eine α -Rezeptorenblockade keinen Einfluß auf die Acetylcholinwirkung ausübt, geht davon aus, daß Acetylcholin direkt an der glatten Muskelzelle angreift. Verschiedene Autoren (34, 35, 146) vertreten die Auffassung, daß Acetylcholin einen Calcium-Einstrom bewirkt, der durch sogenannte ROC (= receptor operated channels) erfolgt.

STRUBELTs (225) Untersuchungen über die Wirkung von Carbachol auf die isolierte Rattenpfortader stimmen mit unseren Untersuchungen weitestgehend überein. Auch er fand eine Frequenzabnahme bei signifikanter Steigerung der Kontraktionskraft sowie eine Erhöhung des Ruhetonus. Ebenso stellte er einen Antagonismus zwischen Carbachol und Atropin fest.

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen, daß die Gefäße der spontan hypertensiven Ratten mit einer prozentual geringeren Zunahme der Kraftentwicklung nach Applikation der Parasympathomimetika reagieren, als dies bei den normotonen Kontrollpräparaten der Fall ist. Die in dieser Arbeit beobachtete verringerte Kontraktilität der Pfortadermuskulatur spontan hypertensiver Ratten steht möglicherweise in Einklang mit der von ABBOUND (3) postulierten herabgesetzten parasympathischen Gesamtaktivität, in der er über eine verminderte parasympathische Hemmung der Noradrenalin-Freisetzung eine mögliche Ursache der arteriellen Hyperreaktivität bei Hochdruckratten sieht.

Die alleinige Applikation von Atropin läßt keine eindeutige Beeinflussung der Spontanaktivität erkennen (Abb. 20 A-D). In Anwesenheit von Atropin bewirkt

Acetylcholin erst bei äquimolarer Konzentration eine Veränderung des Kontraktionsmusters, die der einer alleinigen Acetylcholinapplikation ins Inkubationsmedium entspricht (Abb. 20 E-J).

Faßt man sämtliche Ergebnisse dieser Arbeit über mögliche Unterschiede in der vegetativen Beeinflussung der Gefäßmuskulatur normotoner (WKY) und spontan hypertensiver Ratten zusammen, so läßt sich abschließend unter Einbeziehung der in der Literatur beschriebenen Untersuchungen zu diesem Thema feststellen, daß die venöse Gefäßmuskulatur spontan hypertensiver Ratten - im Gegensatz zu arteriellen (3, 54, 71, 138, 233, 248-250) - keinen Unterschied in ihrer Sensitivität gegenüber β -Rezeptoren stimulierenden Substanzen sowie gegenüber α -Rezeptorenblockern aufweist. In bezug auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Sympathomimetika mit spezifischer Wirkung auf α -Rezeptoren ist eine eindeutige Aussage zur Zeit noch nicht möglich.

In ihrer Reaktivität auf parasympathomimetisch wirksame Substanzen ist die venöse Gefäßmuskulatur der SHR jedoch durch eine eindeutig herabgesetzte Effektorantwort gekennzeichnet.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Die mechanische Spontanaktivität der V. portae normotoner (WKY) und spontan hypertensiver Ratten (SHR) wurde unter verschiedenen Inkubationsbedingungen aufgezeichnet und miteinander verglichen. Ihr Kontraktionsmuster setzt sich aus mehrgipfeligen phasischen Kontraktionskomplexen zusammen, die in Dauer, Amplitudenhöhe und Frequenz variieren.

Bei Inkubation in normaler KREBS-Lösung lassen sich im Spontanaktivitätsmuster der SHR- gegenüber den WKY-Gefäßen einige charakteristische Unterschiede feststellen. So weisen die Pfortaderpräparate der spontan hypertensiven Ratten gegenüber denen der WKY eine um durchschnittlich 24 % geringere Kontraktionsfrequenz ($1,54 \text{ Kontraktionen} \cdot \text{min}^{-1}$ (SHR): $1,91$ (WKY)), sowie eine etwa halb so große Anzahl an Fluktuationen pro Einzelkontraktionskomplex (1,1 : 2,1) auf. Ihre Kontraktionskraft ist hingegen mit einem durchschnittlichen Wert von $1,20 \text{ N} \times 10^{-2}$ um ca. 45 % höher als die der normotonen Kontrollpräparate ($0,84 \text{ N} \times 10^{-2}$). Zudem lassen die Venen der Bluthochdruckratten eine um 15 % längere Dauer der einzelnen Kontraktionskomplexe erkennen ($15,03 \text{ sec}$ (SHR): $13,08 \text{ sec}$ (WKY)). Da die Zeitdauer bis zum Erreichen des Amplitudenmaximums bei beiden Gefäßen nur um ca. 5 % differiert, beruht der Unterschied in der Gesamtzeit auf einer schnelleren Relaxationsfähigkeit der normotonen Präparate.

Die schrittweise Absenkung der Temperatur ($37^\circ \text{C} - 12^\circ \text{C}$) führt bei der glatten Gefäßmuskulatur von WKY und SHR gleichermaßen zu einer fortschreitenden Hemmung der mechanischen Aktivität bis zum nahezu vollständigen Erliegen. Wiedererwärmung ($12^\circ \text{C} - 37^\circ \text{C}$) wird mit einer erneuten Induktion des phasischen Kontraktionsgeschehens beantwortet. Temperaturen über 37°C haben wiederum eine Reduzierung der Spontanaktivität zur Folge. SHR- und WKY-Präparate zeigen dabei ein weitgehend identisches Verhalten.

Ebenso wie die spontane ist auch die durch KCl bzw. Noradrenalin induzierte Kraftentwicklung durch eine deutliche Abhängigkeit von der extrazellulären Calcium-Konzentration gekennzeichnet. Abweichungen im Verhalten der spontan hypertensiven gegenüber den normotonen Präparaten sind so geringfügig, daß sie

auf keinen wesentlichen Unterschied im Calcium-Regulationsmechanismus der glatten Muskelzelle der V.portae zwischen beiden Stämmen schließen lassen.

Eine Stimulation der α -Rezeptoren der V.portae durch Noradrenalin (10^{-9} bis $3 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) bzw. Adrenalin (10^{-9} bis $10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) führt zu einer Potenzierung der phasischen Komponente des Kontraktionsgeschehens. Die maximale durch Noradrenalin induzierbare Kontraktionskraft bei den normotonen Präparaten erreicht etwa 150 % des entsprechenden Normwertes gegenüber 200 % bei den hypertensiven. Adrenalin potenziert die Kontraktionskraft der Pfortadermuskulatur beider Rattenstämme um etwa 150 %. Höhere Konzentrationen (Noradrenalin: ab $10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$, Adrenalin: ab $3 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) rufen zusätzlich einen tonischen Spannungsanstieg bei gleichzeitiger Abschwächung der phasischen Komponente hervor.

Die anschließende α -Rezeptorenblockade mittels Phentolamin führt nach vorausgegangener Noradrenalin-Applikation bei SHR und WKY gleichermaßen zur Relaxation der Gefäße und Rückkehr zum normalen Spontanaktivitätsmuster. Die durch hohe Adrenalin-Konzentration ($10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) induzierte Hemmung des Kontraktionsgeschehens kann durch eine anschließende α -Rezeptorenblockade nur teilweise antagonisiert werden. Die Gefäßmuskelpräparate von SHR und WKY zeigen dabei ein identisches Verhalten.

Die Stimulierung der β -Rezeptoren durch Orciprenalin (10^{-9} bis $10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) bewirkt eine Hemmung der mechanischen Spontanaktivität der V.portae. Bei sehr hohen Orciprenalin-Konzentrationen über $10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ kommt neben dem β -sympathomimetischen Effekt ein weiterer Wirkungsmechanismus zum Tragen, der seinerseits eine Steigerung der mechanischen Kraftentwicklung hervorruft.

Der vasokonstriktorische Eigeneffekt des α -Rezeptorenblockers Phentolamin bleibt durch die Anwesenheit von Orciprenalin ($3 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) im Inkubationsmedium unbeeinflusst. Während des gesamten Versuchsablaufes sind keine signifikanten Unterschiede im Verhalten der Gefäße spontan hypertensiver gegenüber denen normotoner Ratten feststellbar.

Dopamin und Dobutamin, deren Wirkungsmechanismen auf einer Erregung von α -Rezeptoren beruht, führen zu einer Aktivierung des phasischen Kontraktionsgeschehens. Während im Fall der Dopamin-Applikation bei der Gefäßmuskulatur

beider Rattenstämme nahezu eine Verdoppelung der Kontraktionskraft bewirkt wird, erreichen im Fall der Dopamin-Einwirkung die normotonen Präparate eine Steigerung der Kontraktionskraft um ca. 45%, während das Maximum der durch Dopamin induzierten Kraftentwicklung bei den spontan hypertensiven Präparaten nur etwa 15% über dem entsprechenden Normwert liegt.

Hohe Konzentrationen von Dopamin bzw. Dobutamin (Dopamin $3 \times 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$, Dobutamin $3 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) bewirken eine Hemmung der mechanischen Aktivität, die auch durch nachfolgende Applikation des α -Rezeptorblockers Phentolamin unbeeinflusst bleibt.

Die α -Rezeptorenblocker der glatten Gefäßmuskulatur (Prazosin - ein spezifischer α_1 -Rezeptorenblocker, Yohimbin - spezifische α_2 -Rezeptorenwirkung, Phentolamin - gleichzeitige Blockade von α_1 - und α_2 -Rezeptoren) führen zu einer Steigerung der mechanischen Kraftentwicklung. Während der vasokonstriktorische Effekt des Prazosins auch bei sehr hohen Konzentrationen ($10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) erhalten bleibt, setzt bei den anderen Substanzen im höheren Dosierungsbereich (Phentolamin: ab $10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$, Yohimbin: ab $3 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) eine Hemmung der mechanischen Aktivität ein.

Trotz vasokonstriktorischem Eigeneffekt verhindern diese Substanzen über eine Blockade der α -Rezeptoren die durch Noradrenalin ($10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) vermittelte Induktion des Kontraktionsgeschehens. Bei ausschließlicher Blockade der α_2 -Rezeptoren durch Yohimbin und Steigerung der Noradrenalin-Konzentration auf $3 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ kommt die stimulierende Wirkung des Noradrenalins auf die mechanische Aktivität erneut zum Tragen. Bei Blockade der α_1 - bzw. der α_1 - und α_2 -Rezeptoren ist bei steigender Noradrenalin-Konzentration eine Hemmung des Kontraktionsgeschehens zu beobachten.

Nach vorausgegangener Blockade der α -Rezeptoren (Prazosin $10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$, Yohimbin $3 \times 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$, Phentolamin $10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) bewirkt die Applikation von Adrenalin eine sofortige Hemmung der Spontanaktivität, die auf die sogenannte "Adrenalin-Umkehr" zurückzuführen ist.

In allen Versuchsabschnitten zeichnet sich die Gefäßmuskulatur von SHR und WKY durch identisches Verhalten aus.

Die Parasympathomimetika Acetylcholin und Carbachol stimulieren im Konzentrationsbereich von 10^{-8} bis 10^{-6} mol $\cdot$ l $^{-1}$ die phasische, bei höheren Konzentrationen auch die tonische Komponente der Spontanaktivität. Dieser Effekt kann durch Atropin in äquimolarer Konzentration vollständig antagonisiert werden. Die Muskulatur der Pfortader spontan hypertensiver Ratten zeigt dabei eine verminderte Kontraktilität nach Acetylcholin- bzw. Carbachol-Einwirkung.

Die alleinige Applikation von Atropin hat sowohl bei den normotonen als auch bei den hypertensiven Präparaten keinen Effekt auf die Spontanaktivität. Atropin antagonisiert kompetitiv die Acetylcholinwirkung.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die venöse Gefäßmuskulatur spontan hypertensiver Ratten - im Gegensatz zur arteriellen - durch keine erhöhte Sensitivität gegenüber α -Sympathomimetika bzw. α -Rezeptorenblockern gekennzeichnet ist. Dagegen zeigt sie nach Acetylcholin- bzw. Carbachol-Einwirkung eine deutlich verminderte Kontraktilität.

SUMMARY

The Mechanical Spontaneous Activity of the Isolated Portal Vein of Normotensive and Spontaneously Hypertensive Rats:

Effects of Incubation Conditions and of Several Pharmaceuticals Which Interfere With Calcium Ions (Sympatho- and Parasympathomimetic and -lytic Agents).

The spontaneous mechanical activity of the vena portae from normotensive (WKY) and spontaneously hypertensive rats (SHR) under various conditions of incubation were recorded and compared. Their contraction pattern consists of multi peaked phased contraction complexes, which vary in length, amplitude and frequency.

SHR and WKY blood vessels show some characteristic differences in their spontaneous activity patterns when incubated in normal KREBS solution. The portal vein preparations from spontaneously hypertensive rats show on the average a 24 % less contraction frequency ($1.54 \text{ contractions} \cdot \text{min}^{-1}$ (SHR): 1.91 (WKY)) and only about half as many fluctuations per single contraction complex ($1.1 : 2.1$) as those from WKY rats. Their force of contraction ($1.2 \times 10^{-2} \text{ N}$) however averages about 45% more than that of the normotensive control preparations ($0.84 \times 10^{-2} \text{ N}$). In addition, the length of a single contraction complex in the vein of hypertensive rats is about 15% longer (15.03 sec (SHR): 13.08 sec (WKY)). As the time needed to reach the maximum amplitude differs by only 5% in the two veins, the difference in total time must be due to the ability of the normotensive preparations to relax faster.

The stepwise temperature reduction ($37^{\circ} \text{ C} - 17^{\circ} \text{ C}$) leads to increasing inhibition of the mechanical activity, to almost complete stoppage in the smooth muscles of WKY and SHR equally. Rewarming ($17^{\circ} \text{ C} - 37^{\circ} \text{ C}$) causes a renewed induction of phased contractions. Temperatures above 37° C cause a reduction of spontaneous activity. In this area conduct of the SHR and WKY preparations is nearly identical.

Not only the spontaneous, but also the KCl and noradrenalin induced contractive force shows a strong dependence on the extracellular calcium concentration.

The differences between the spontaneously hypertensive and normotensive preparations are so minimal, that one must conclude that there are no significant differences between the two groups in the calcium regulatory mechanisms of the smooth muscle cells.

A noradrenalin (10^{-9} - 3×10^{-6} mol $\cdot$ l $^{-1}$) or adrenalin (10^{-9} - 10^{-5} mol $\cdot$ l $^{-1}$) stimulation of the vena portae α -receptors caused an increase in the phased component of the contraction. Noradrenalin induced a maximal force of contraction in the normotensive preparations 50 % higher than normal values, compared to a 100 % increase by the spontaneously hypertensives. Adrenalin increased the contractive force of the vena portae musculature in both groups approximately 50 %. Higher concentrations (noradrenalin: above 10^{-5} mol $\cdot$ l $^{-1}$, adrenalin: above 3×10^{-5} mol $\cdot$ l $^{-1}$) produce an additional increase in the tonic tension with a corresponding weakening of the phased component.

A blockage of the α -receptors with phentolamin, following a previous noradrenalin application led to an equal relaxation in both SHR and WKY blood vessels and return to normal spontaneous activity patterns. The contraction inhibition by high adrenalin concentrations (10^{-4} mol $\cdot$ l $^{-1}$) can be only partially antagonized with an added α -receptor blocker. SHR and WKY blood vessel muscle preparations showed identical behaviour.

β -receptor stimulation with orciprenaline (10^{-9} - 10^{-6} mol $\cdot$ l $^{-1}$) caused an inhibition of the spontaneous muscle activity of the vena portae. Very high orciprenaline concentrations (above 10^{-5} mol $\cdot$ l $^{-1}$) produced, in addition to the β -sympathomimetic effect, a further effect, causing an increase in the mechanical force.

The vasoconstrictive effect of the α -receptor blocker phentolamin is not influenced by the presence of orciprenaline in the incubation medium (3×10^{-5} mol $\cdot$ l $^{-1}$). There were no significant differences in behaviour observed between SHR and WKY blood vessels during the whole experiment.

Dopamin and dobutamin, whose effects are due to α -receptor excitation, produce an activation of phased contractions. While dopamin causes the contractive force of the blood vessel musculature of both groups of rats to almost double, dobutamin produces in the normotensive preparations a maximal increase of about 45 %, but in the SHR preparations only about 15 % above the respective normal values. High dopamin and dobutamin concentrations (dopamin 3×10^{-3}

$\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$, dobutamin $3 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) inhibit mechanical activity, which then remains unaffected by the following application of the α -receptor blocker phentolamin.

Blood vessel smooth muscle α -receptor blocker (prazosin - an α_1 -receptor-specific blocker, yohimbin - an α_2 -receptor-specific blocker, phentolamin - a both α_1 - and α_2 -receptor blocker) produce an increase in mechanical force. Whereas even by very high concentrations of prazosin ($10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) the vasoconstrictive effect remains, high concentrations of the other substances (phentolamin: above $10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$, yohimbin: above $3 \times 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) inhibit the mechanical activity.

In spite of their vasoconstrictive effects, these substances by blocking the α -receptors, prevent noradrenalin ($10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) mediated induced contractions. When only the α_2 -receptors are blocked with yohimbin and the noradrenalin concentration is increased to $3 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$, then noradrenalin once again produces a stimulating effect on the mechanical activity. By blocking the α_1 - or α_1 - and α_2 -receptors, an inhibition of the contraction with increasing noradrenalin concentration is observed.

The application of adrenalin to previously blocked α -receptors (Prazosin $10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) produces an immediate inhibition of the spontaneous activity, the so-called "adrenalin return". SHR and WKY blood vessels musculature behaved identically in all of these tests.

The parasympathomimetics acetylcholin and carbachol stimulate in concentrations from 10^{-8} to $10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ the phased, in higher concentrations also the tonic component of spontaneous activity. This effect can be completely antagonized with atropin in equimolar concentration. The vena portae musculature from spontaneously hypertensive rats showed a reduced contractility after acetylcholin or carbachol application. The application of atropin alone affected neither the hypertensive nor the normotensive preparations. Atropin antagonizes competitively the effect of acetylcholin.

To summarize, it must be said that the venous musculature of spontaneously hypertensive rats - in contrast to the arterial - shows no greater sensitivity to β -receptor stimulating substances and no clearly elevated reactivity to α -sympathomimetics or α -receptor blockers. On the contrary, it shows a distinctly reduced contractility following the application of acetylcholin or carbachol.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. AALKJAER, C.:
Structure and function of arterial and venous resistance vessels in SHR and normotensive rats.
Acta Physiol. Scand. 105, 1, 14 A (1979)
2. AALKJAER, C.:
Morphological and mechanical properties of small mesenteric arteries and veins in SHR:
Acta Physiol. Scand. 107, 309-312 (1979)
3. ABBOUND, F.M.:
The sympathetic system in hypertension.
Hypertension Suppl. II, Vol. 4, II 208-II 225, No. 3 (1982)
4. ÅBLAD, B., E. CARLSSON:
Pharmakologie der Beta-Rezeptorenblocker unter besonderer Berücksichtigung der Beta-1-Selektivität. In: Betablockade und Tokolyse, ed. by B. Åblad, J. Heidenreich, M. Irmer und H. Jung.
Pflaum Verlag, München, 1-14 (1983)
5. ADELSTEIN, R.S., M.A. CONTI, D.R. HATHAWAY:
Phosphorylation of smooth muscle myosin light chain kinase by the catalytic submit of adenosine 3'-5'-monophosphate-dependent protein kinase.
J. Biol. Chem. 253, 8347-8356 (1978)
6. AHLQUIST, R.P.:
A study of adrenotropic receptors.
Amer. J. Physiol. 153, 586-600 (1948)
7. AKSOY, M.O., R.A. MURPHY, K.E. KAMM:
 Ca^{++} , c-AMP and changes in myosin phosphorylation during contraction of smooth muscle.
Amer. J. Physiol. 245, C255-C270 (1983)
8. AKSOY, M.O., R.A. MURPHY, K.E. KAMM:
Role of Ca^{++} and myosin light chain phosphorylation in regulation of smooth muscle.
Amer. J. Physiol. 242, C109-C116 (1982)
9. ANDERSSON, R., K. NILSSON, J. WIKBERG, S. JOHANSSON:
Cyclic nucleotides and the contraction of smooth muscle.
Adv. Cyclic Nucleotide Res. 5, 491-518 (1978)
10. ANTONACCIO, M., L. KERWIN:
Pre- and postjunctional inhibition of vascular sympathetic function by captopril in SHR.
Hypertension 3, Suppl. I, I54- 62 (1981)

11. ARNER, M.S.:
Cyclic nucleotides in disease on the biochemical etiology of hypertension.
Life Science 17, 1021-1038 (1975)
12. ARNER, A., P. HELLSTRAND:
Energy turnover and mechanical properties of resting and contracting
aortas and portal veins from normotensive and spontaneously hypertensive
rats.
Circ. Res. 48, 539-548 (1981)
13. ASHTON, F.T.:
The contractile apparatus of vascular smooth muscle: intermediate high
voltage stereo electron microscopy.
J. Mol. Biol. 98, 17-29 (1975)
14. AXELSSON, J., B. JOHANSSON, O. JOHANSSON:
On the mechanism of beta-adrenergic action on vascular smooth muscle.
Acta Physiol. Scand. 68, Suppl. 272 (1966)
15. AXELSSON, J., B. JOHANSSON, B. WAHLSTRÖM:
The effect of adrenergic drugs on electrical and mechanical activity of
the portal vein.
Bibl. Anat. 8, 16-20 (1966)
16. AXELSSON, J., B. WAHLSTRÖM, B. JOHANSSON, O. JOHANSSON:
Influence of the ionic environment on spontaneous electrical and mecha-
nical activity of the rat portal vein.
Circ. Res. 21, 609-618 (1967)
17. BARJA, F.:
Adrenergic and peptidergic (substance P and vasoactive intestinale poly-
peptide) innervation of the rat portal vein.
Blood Vessels 19, 263-272 (1982)
18. BAUDOIN-LEGROS, M., P. MEYER:
Effects of angiotensin, catecholamines and cyclic AMP on calcium sto-
rage in aortic microsomes.
Brit. J. Pharmacol. 47, 377-385 (1973)
19. BECK, L., A.A. POLLARD, S.O. KAYAALP, L.M. WEINER:
Sustained dilatation elicited by sympathetic nerve stimulation.
Fed. Proc. 25, 1596-1606 (1966)
20. BECKER, C.H.:
Aging and ultrastructure of the arteriolar wall in SHR-rats.
Hypertensive Mechanisms, 190-195 (1981)
21. BELL, C.:
Transmission from vasoconstrictor and vasodilatator nerves to single
smooth muscle cells of the guinea pig uterine artery.
J. Physiol. 205, 695-708 (1969a)

22. BEVAN, J.A., D.W. HOSMER, B. LJUNG, B.L. PEGRAM, C. SU:
Norepinephrine uptake, smooth muscle sensitivity, and metabolizing enzyme activity in rabbit veins.
Circ. Res. 34, 541-548 (1974)
23. BEVAN, J.A., C. SU:
The sympathetic mechanism in the isolated pulmonary artery of the rabbit.
Brit. J. Pharmacol. 22, 176-182 (1964)
24. BHALLA, R.C., R.V. SHARMA:
Characteristics of hormone stimulated adenylyl cyclase in vascular smooth muscle: Altered activity of SHR rats.
Blood Vessels 19, 109-116 (1982)
25. BLAUSTEIN, M.P.:
The interrelationship between sodium and calcium fluxes across cell membranes.
Rev. Physiol. Biochem. Pharmac. 70, 33-82 (1974)
26. BLAUSTEIN, M.P.:
Sodium ions, calcium ions, blood pressure regulation and hypertension: A reassessment and hypothesis.
Amer. J. Physiol. 232, c165-c173 (1977)
27. BLAUSTEIN, M.P.:
The role of Na-Ca-exchange in the regulation of tone in vascular smooth muscle. *Excitation-contraction Coupling in Smooth Muscle*, R. Casteels et al. (eds.), Elsevier/North-Holland, Biomedical Press, 101-108 (1977)
28. BOHR, D.F.:
Vascular smooth muscle: dual effect of calcium.
Science (New York) 139, 597-599 (1963)
29. BOHR, D.F.:
Vascular smooth muscle updated.
Circ. Res. 32, 665-672 (1973)
30. BOHR, D.F., R.L. VERRIER:
Activator calcium for non-neurogenic tone of vascular smooth muscle.
Angiologica 8, 161-171 (1971)
31. BOHR, D.F., R.S. FILO, K.F. GUTHE:
Contractile protein in vascular smooth muscle.
Physiol. Rev. 42 (Suppl. 5), 98-107 (1962)
32. BOLTON, T.B.:
Electrical properties and constants of longitudinal muscle from avian anterior mesenteric artery.
Blood Vessels 11, 65-78 (1974)
33. BOLTON, T.B.:
Mechanism of action of transmitters and other substances in smooth muscle.
Physiol. Rev. 59, 606-718 (1979)

34. BOLTON, T.B.:
Cholinergic mechanisms in smooth muscle.
In: British Medical Bulletin Vol. 35, No. 3, pp. 275-283 (1979)
35. BOLTON, T.B.:
Action of acetylcholine on the smooth muscle membrane. In: Smooth muscle - an assessment of current knowledge, ed. by E. Bülbring, A.F. Brading, A.W. Jones, and T. Tomita, by E. Arnold Ltd., London, 199-217 (1981)
36. BOOZ, K.H.:
Experimentelle Untersuchungen zum Problem der kontraktile aktiven V. portae des Meerschweinchens.
Anat. Anz. 113, 68-80 (1963)
37. BOZLER, E.:
Conduction, automaticity and tonus of visceral muscles.
Experientia 4, 213-218 (1948)
38. BOZLER, E.:
Role of calcium initiation of activity of smooth muscle.
Amer. J. Physiol. 216, 671-674 (1969)
39. BREEMEN, C. van, P. AARONSON, R. LOUTZENHISER, K. MEISHERI:
Ca⁺⁺-movement in smooth muscle.
Chest 78 (Suppl. 1), 157-165 (1980)
40. BREEMEN, C. van, B.R. FARINAS, R. CASTEELS:
Factors controlling cytoplasmic Ca⁺⁺ concentration.
Philos. Trans R. Soc., London 265, 57-71 (1973)
41. BREEMEN, C. van, P. LESSER:
The absence of increased membrane calcium permeability during norepinephrine stimulation of arterial smooth muscle.
Microvascular Res. 3, 113-114 (1971)
42. BRODY, M.J., R.A. SHAFFER:
Distribution of vasodilator nerves in the canine hindlimb.
Amer. J. Physiol. 218, 470-474 (1970)
43. BRUNNER, H.R., H. GAVRAS:
What can be learned from spontaneously hypertensive rats? A clinical point of view. In: Hypertensive Mechanisms, ed. by W. Rascher, D. Clough, D. Ganten, Heidelberg, 667-676, Schattauer, Stuttgart (1981)
44. BÜLBRING, E.:
Postjunctional adrenergic mechanisms. In: British Medical Bulletin, Vol. 35, No. 3, pp. 285-294 (1979)
45. BURNSTOCK, G., M.E. HOLMAN, C.L. PROSSER:
Electrophysiology of smooth muscle.
Physiol. Rev. 43, 482-527 (1963)

46. BUSSE, R.:
Kontraktions- und Relaxationsmechanismen der glatten Gefäßmuskulatur.
Z. Kardiologie, 73, Suppl. 2, 63-70 (1984)
47. CASTEELS, R., G. DROOGMANS:
Cell membrane responsiveness and excitation-contraction coupling in smooth muscle.
J. Cardiovasc. Pharmacol. 6, S3104-S3122 (1984)
48. CASTEELS, R., G. DROOGMANS:
Membrane potential and excitation-contraction-coupling in the smooth muscle cells of the rabbit ear artery.
Proc. Phys. Soc., 2-3 July 1976, J. Physiol. (London) 263, 163-164 (1976)
49. CASTEELS, R., K. KITAMURA, H. KURIYAMA, H. SUZUKI:
The membrane properties of the smooth muscle cells of the rabbit main pulmonary artery.
J. Physiol. (London) 271, 41-61 (1977)
50. CASTEELS, R., K. KITAMURA, H. KURIYAMA, H. SUZUKI:
Excitation-contraction-coupling in the smooth muscle cells of the rabbit main pulmonary artery.
J. Physiol. (London) 271, 63-79 (1977)
51. CASTEELS, R., L. RAYMAEKER, H. SUZUKI, ELDERE, J. van:
Tension response and Ca-release in vascular smooth muscle incubated in Ca-free solution.
Pflügers Arch. 392, 139-145 (1981)
52. CAUVIN, C.A., B.L. PEGRAM:
Altered relaxation of isolated mesenteric resistance vessels from SHR.
In: Hypertensive Mechanisms, ed. by W. Rascher, D. Clough, D. Ganten, Heidelberg, 390-394, Schattauer, Stuttgart (1981)
53. CHATTERJEE, M., R.A. MURPHY:
Calcium-dependent stress maintenance without myosin phosphorylation in skinned smooth muscle.
Science 221, 464-466 (1983)
54. COHEN, M.L., B.A. BERKOWITZ:
Decreased vascular relaxation in hypertension.
J. Pharmacol. Exp. Ther., Vol. 196, No. 2 (1976)
55. COLLINS, M.G., P.M. VANHOUTTE:
Vascular reactivity of isolated perfused kidneys from male and female SHR-rats.
Circ. Res. 41, 759-767 (1977)
56. COLLINS, G.A., M.C. SUTTER, J.C. TEISER:
Calcium and contraction in the rabbit anterior mesenteric portal vein.
Canadian J. Physiol. Pharmacol. 50, No. 4, 289-299 (1972)

57. COOKE, P.H.:
A filamentous cytoskeleton in vertebrate smooth muscle fibers.
J. Cell Biol. 68, 539-556 (1976)
58. CUTHBERT, A.W., M.C. SUTTER:
The effects of drugs on the relation between the action potential discharge and tension in a mammalian vein.
Brit. J. Pharmacol. 25, 592-601 (1965)
59. DAHLÖF, C., B. LJUNG, B. ÅBLAD:
Pre- and postjunctional beta-adrenoceptor mediated effects on transmitter release and effector response in the isolated rat portal vein.
Acta Physiol. Scand. 108, 39-47 (1980)
60. DETH, R., C. van BREEMEN:
Relative contributions of Ca^{++} -influx and intracellular Ca^{++} -release during drug-induced activation of the rabbit aorta.
Pflügers Arch. 384, 13-22 (1974)
61. DETH, R., C. van BREEMEN:
Agonist-induced release of intracellular Ca^{++} in the rabbit aorta.
J. Membrane Biol. 30, 363-380 (1977)
62. DETH, R., C. van BREEMEN:
Relative contributions of Ca^{++} -influx and cellular Ca^{++} -release during drug-induced activation of the rabbit aorta.
Pflügers Arch. 384, 13-22 (1974)
63. DEVINE, C.E., A.V. SOMLYO, A.P. SOMLYO:
Sarcoplasmic reticulum and excitation-contraction coupling in mammalian smooth muscle.
J. Cell Biol. 52, 690-718 (1972)
64. DEVYNCK, M.A., M.G. PERNOLLET, A.M. NUNEZ, P. MEYER:
Analysis of Ca-handling in erythrocyte membranes of genetically hypertensive rats.
Hypertension 3, 397-403 (1981)
65. DILLON, P.F., M.O. AKSOY, S.P. DIRSKA, R.A. MURPHY:
Myosin phosphorylation and the cross-bridge cycle in arterial smooth muscle.
Science 211, 495-497 (1981)
66. DREW, G.M., S.B. WHITING:
Evidence for two distinct types of postsynaptic α -adrenoceptors in vascular smooth muscle.
British J. Pharmacol. 67, 207-215 (1979)
67. DROOGMANS, G., L. RAEYMAEKERS, R. CASTEELS:
Electro- and pharmacomechanical coupling in the smooth muscle cells of the rabbit ear artery.
J. Gen. Physiol. 70, 129-148 (1977)

68. DUNSTONE, J.R.:
Ion-exchange reactions between acid mucopolysaccharides and various cations.
Biochem. J. 85, 336-351 (1962)
69. ECKENHOFF, J.E., J.H. HAFKENSCHIEL, C.M. LANDMESSER:
The coronary circulation in the dog.
Amer. J. Physiol. 148, 582-596 (1947)
70. EDLER, H.:
Die intrazellulär gemessene elektrische Spontanaktivität der isolierten V. portae normotensiver und spontan hypertensiver Ratten: Effekte von Inkubationsbedingungen und einigen mit den Calciumionen interferierenden bzw. anderweitig vasodilatatorisch wirksamen Substanzen.
Vet. Med. Diss., München (1984)
71. EKAS, R.D., M.L. STEENBERG:
Presynaptic α - and β -adrenoceptor stimulation and norepinephrine release in the SHR-rat.
Hypertension 5, 198-204 (1983)
72. ENDO, H., M. TANAKA, Y. OGAWA:
Calcium induced release of calcium from the sarcoplasmatic reticulum of skinned skeletal muscle fibres.
Nature 288, 34-36 (1970)
73. ERNST, M.:
Die intrazellulär gemessene elektrische Spontanaktivität der isolierten Vena portae des Meerschweinchen: Effekte von Inkubationsbedingungen und einigen mit den Calciumionen interferierenden Pharmaka.
Vet. Med. Diss., München (1982)
74. FEINSTEIN, M.B., M. PAIMRE, M. LEE:
Effect of local anaesthetics on excitation-contraction coupling mechanisms.
Trans. N.Y. Acad. Sci. 30, 1073-1081 (1968)
75. FERRY, C.B.:
The sympathomimetic effect of Acetylcholin in the spleen of the cat.
J. Physiol. (London) 167, 487-504 (1963)
76. FITZPATRICK, D.F., A. SZENTIVANYI:
The relationship between increased myogenic tone and hyperresponsiveness in vascular smooth muscle of spontaneously hypertensive rats.
Hypertension 2, 1023-1037 (1980)
77. FLECKENSTEIN, A.:
Specific pharmacology of calcium in myocardium, cardiac pacemakers and vascular smooth muscle.
Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 17, 149-166 (1977)
78. FLECKENSTEIN, A.:
Calcium antagonism in heart and smooth muscle.
John Wiley Press, New York (1983)

79. FOLKOW, B., HALLBÄCK, M., LUNDGREN, Y.:
Analysis of design and reactivity of series coupled sections in SHR-rats.
Acta Physiol. Scand. 90, 654-656 (1974)
80. FRIEDMANN, S.M., R.A. McINDOE, G. SPIECKERMANN:
Ion-selective studies of all Na-components in vascular smooth muscle of WKY and SHR.
Amer. J. Physiol., Vol. 11, No. 5, H751-H759 (1982)
81. FRÖHLICH, E.D.:
Haemodynamics of Hypertension. In: Hypertension, pp. 15-49, ed. by J. Genest, E. Koiw, O. Kuchel, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg (1972)
82. FUNAKI, S.:
Electrical and mechanical activity of isolated smooth muscle from the portal vein of the rat.
Bibliotheca Anat. 8, 5-10 (1966)
83. FUNAKI, S., D.F. BOHR:
Electrical and mechanical activity of isolated vascular smooth muscle of the rat.
Nature (London) 203, 192-194 (1964)
84. FURCHGOTT, R.F.:
Role of endothelium in responses of vascular smooth muscle.
Circ. Res. 53, No. 5, 566-573 (1983)
85. FURCHGOTT, R.F.:
The classification of adrenoceptors (adrenergic receptors). An evaluation from the standpoint of receptor theory. In: Handbook of Experimental Pharmacology: Catecholamines, ed. by H. Blaschke, E. Muscholl, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 33, 283-335 (1972)
86. GELLAI, M., R. DETAR:
Evidence in support of hypoxia but against high potassium and hyperosmolarity as possible mediators of sustained vasodilation in rabbit cardiac and skeletal muscle.
Circ. Res. 35, 681-691 (1974)
87. GERTHOFFER, W.T., R.A. MURPHY:
Myosin phosphorylation and relaxation rates of smooth muscle from swine carotid artery.
Am. J. Physiol. 245, C271-C277 (1983b)
88. GLOVER, W.E.:
Effect of cooling on beta-adrenergic responses in the rabbit ear artery.
J. Physiol. (London) 224, 91P-92P (1972)
89. GODFRAIND, T.:
Calcium exchange in vascular smooth muscle, action of noradrenaline and lanthanum.
J. Physiol. (London) 260, 21-35 (1976)

90. GODFRAIND, T., A. KABA:
The role of calcium in the action of drugs on vascular smooth muscle.
Reprinted from Archives internationale de Pharmacodynamie et de
Thérapie, Supplementum to Vol. 196, 35-49 (April 1972)
91. GOLDBERG, L.I.:
Dopamine receptors and hypertension.
Amer. J. Medicine 5, 37-44 (1984)
92. GOLENHOFEN, K.:
Die myogene Basis der glattmuskulären Motorik.
Klin. Wochenschr. 56, 211-224 (1978)
93. GOLENHOFEN, K., N. HERMSTEIN:
Differentiation of calcium activation mechanisms in vascular smooth
muscle by selective suppression with verapamil and D. 600.
Blood Vessels 12, 21-37 (1975)
94. GOLENHOFEN, K., N. HERMSTEIN, E. LAMMEL:
Membrane potential and contraction of vascular smooth muscle (portal
vein) during application of noradrenaline and high potassium, and a se-
lective inhibitory effect of iproveratril (verapamil).
Microvasc. Res. 5, 73-80 (1973)
95. GOLENHOFEN; K., D. v. LOH:
Intrazelluläre Potentialmessungen zur normalen Spontanaktivität der iso-
lierten Portalvene des Meerschweinchens.
Pflügers Arch. 319, 82-100 (1970)
96. GORMANNS, R.:
Zum Mechanismus der kardiovaskulären Effekte der Lokalanästhetika:
Die intrazellulär gemessene elektrische Aktivität der isolierten V. portae
des Meerschweinchens bei verschiedenen Inkubationsbedingungen und unter
Einwirkung von Lokalanästhetika.
Med. Diss., München (1983)
97. GRAHAM, B.H., F. LLOYD:
Histaminergic vasodilation in the hind limb of the dog.
Pflügers Arch. 342, 307-318 (1973)
98. GREENBERG, S., D.F. BOHR:
Venous smooth muscle in hypertension.
Circ. Res. 36/37, Suppl. 1, 1-208-215 (1975)
99. GUIMARAES, S.:
Further study of the adrenoceptors of the saphenous vein of the dog:
Influence of factors which interfere with the concentrations of agonists
at the receptor level.
Europ. J. Pharmacol. 34, 9-19 (1975)
100. HADDY, F.G.:
Potassium and blood vessels.
Life Science 16, 1489-1498 (1975)

101. HALLBACK, M., Y. LUNDGREN, L. WEISS:
Reactivity to noradrenaline of aortic strips and portal veins from spontaneous hypertensive and normotensive rats.
Acta Physiol. Scand. 81, 176-181 (1971)
102. HARDER, D.R.:
Membrane activation of smooth muscle from rabbit basilar artery by dopamine.
Pflügers Arch. 390, 296-298 (1981)
103. HARDER, D.R., S.J. CONTNEY, W.J. WILLEMS, W.J. STEKIEL:
Norepinephrine effect on in situ venous membrane potential in spontaneously hypertensive rats.
Amer. J. Physiol. Vol. 9, No. 6, H837-H842 (1981)
104. HARALDSSON, B., H. NILSSON, B. FOLKOW:
Structurally reduced distensibility of cardiovascular low-pressure compartments in primary hypertension as studied in SHR-rats.
Acta Physiol. Scand. 112, 473-480 (1981)
105. HARTSHORNE, D.J.:
Biochemical basis for contraction of smooth muscle.
Chest 1, Suppl., 140-149 (1978)
106. HARTSHORNE, D.J., A. GORECKA, M.O. AKSOY:
Aspects of regulatory mechanisms in smooth muscle. In: Excitation-Contraction Coupling in Smooth Muscle, pp. 377-384, ed. by R. Casteels, T. Godfraind, J.C. Rügg, Biomedical Press, Amsterdam, New York, Oxford (1977)
107. HATT, P.:
Electron microscopy study of arterial lesions in experimental hypertension. In: Hypertension 1972, pp. 196-212, ed. by J. Genert and E. Koiw. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg (1972)
108. HEAD, R.J., J. HEMPSTEAD, B.A. BERKOWITZ:
Catecholamines in the vasculature of the rat and rabbit: dopamine, norepinephrine, epinephrine.
Blood Vessels 19, 135-147 (1982)
109. HERLIHY, J.T., R.A. MURPHY:
Length-tension-relationship of smooth muscle of the dog carotid artery.
Circ. Res. 33, 275-283 (1973)
110. HERMSMEYER, K.:
Cellular basis for increased sensitivity of vascular smooth muscle in SHR.
Circ. Res. 38 (6 Suppl. 2), 53-57 (1976)
111. HERMSMEYER, K.:
Electrogenesis and increased norepinephrine sensitivity of arterial vascular muscle in hypertension.
Circ. Res. 38, 362-367 (1976a)

112. HERMSMEYER, K., P.W. ABEL, J.T. ANGELO:
Norepinephrine sensitivity and membrane potentials of caudal arterial muscle in DOCA-salt, Dahl and SHR hypertension in the rat.
Hypertension Vol. 4, Suppl. II, II49-51 (1982)
113. HERRON, A., J.N. PATTON, W.F.M. WALLACE:
The effect of temperature on responses of isolated rabbit ear arteries to externally administered 1-noradrenaline, d-noradrenaline, histamine and metaraminol.
J. Physiol. (London) 271, 31P-32P (1971)
114. HERXHEIMER, A.:
The autonomic innervation of the skin. In: Advance in Biology of the skin. Cutaneous innervation, ed. by W. Montagna, Oxford: Pergamon Press 1, 63-73 (1960)
115. HILTON, S.M.:
Experiments on the post-contraction hyperaemia of skeletal muscle.
J. Physiol. (London) 120, 230-242 (1953)
116. HOLMAN, E.M., G.B. KASBY, M.B. SUTHERS, J.A.F. WILSON:
Some properties of the smooth muscle of rabbit portal vein.
J. Physiol. (London) 196, 111-132 (1968)
117. HUDLICKA, O.:
Muscle blood flow - its relation to muscle metabolism and function.
Amsterdam: Swets & Zeitlinger (1973)
118. JOHANSSON, B.:
Process involved in vascular smooth muscle contraction and relaxation.
Circ. Res. 43, Hypertension 26, Suppl. 1, 14-20 (1978)
119. JOHANSSON, B.:
Vascular smooth muscle: Biophysics. In: Microcirculation, ed. by B.M. Altura, G. Kaley, Baltimore, University Park Press (1975)
120. JOHANSSON, B.:
Structural and functional changes in rat portal veins after experimental portal hypertension.
Acta Physiol. Scand. 98, 381-383 (1976)
121. JOHANSSON, B., J. AXELSSON, B. WAHLSTRÖM:
Electrical and mechanical characteristics of vascular smooth muscle response to norepinephrine and isoproterenol.
Circ. Res. 21 (2), 619-633 (1967)
122. JOHANSSON, B., P. HELLSTRAND:
Isometric and isotonic relaxation in venous smooth muscle.
Acta Physiol. Scand. 93, 167-174 (1975)
123. JOHANSSON, B., B. LJUNG:
Spread of excitation in the smooth muscle of the rat portal vein.
Acta Physiol. Scand. 70, 299-322 (1967)

124. JOHANSSON, B., S. MELLANDER:
Static and dynamic components in the vascular myogenic response to passive changes in length as revealed by electrical and mechanical recordings from the rat portal vein.
Circ. Res. 36, 76-83 (1975)
125. JOHANSSON, B., A.P. SOMLYO:
Electrophysiology and excitation-contraction coupling. In: *Handbook of Physiology. Section on Circulation*, ed. by D.F. bohr, A.P. Somlyo, H. V. Sparks, Baltimore, American Physiological Society (1980)
126. JOHNSON, J.D., D.A. FUGMAN:
Calcium and calmodulin antagonists binding to calmodulin and relaxation of coronary segments.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 226, 330-334 (1983)
127. JONES, A.W.:
Vascular smooth muscle and alterations during hypertension. In: *Smooth Muscle - an Assessment of Current Knowledge*, ed. by E. Bülbring, A.F. Brading, A.W. Jones and T. Tomita, by E. Arnold Ltd., London (1982)
128. JONES, A.W.:
Altered ion transport in vascular smooth muscle from SHR.
Circ. Res. 33, 563-572 (1973)
129. JONES, A.W.:
Altered ion transport in large and small arteries from SHR and the influence of calcium.
Circ. Res. 34/35, Suppl. I, 117-121 (1974a)
130. JONES, A.W.:
Reactivity of ion fluxes in rat aorta during hypertension and circulatory control.
Fed. Proc. 33, 133-137 (1974b)
131. JONES, A.W.:
Functional changes in vascular smooth muscle associated with experimental hypertension. In: *Vascular Neuroeffector Mechanism*, pp. 182-189, ed. by J.A. Bevan, S. Karger, Basel (1976a)
132. JONGE, A. de, B. WILFFERT, H.O. KALKMAN:
Captopril impairs the vascular smooth muscle contraction mediated by postsynaptic α_2 -adrenoceptors in the pithed rat.
Europ. J. Pharmacol. 74, 385-386 (1981)
133. JURUKOWA, Z., P. HADJISKY, J. RENAI, L. SCEBAT:
Aortic smooth muscle cells reaction in rat spontaneous hypertension.
Pathol. Eur. 11, 105-115 (1976)
134. KAIMAN, M., S. SHIBATA:
Effect of cold storage on the sensitivity of and calcium influx into rat, rabbit and guinea pig portal veins.
Blood Vessels 15, 217-230 (1978)

135. KATZ, L.N., E. LIDNER, W. WINSTEIN, D.I. ABRAHAMSON, K. KOCHIM:
Effects of various drugs on coronary circulation of denervated isolated heart of dog and cat; observations on epinephrine, acetylcholine, acetyl- β -methylcholine, nitroglycerine, sodium nitrite, pitressin and histamine.
Arch. Intern. Pharmacodyn. 59, 399-405 (1958)
136. KEATINGE, W.R.:
The effect of low temperatures on the responses of arteries to constrictor drugs.
J. Physiol. (London) 142, 395-405 (1958)
137. KEATINGE, W.R.:
Mechanisms of adrenergic stimulation of mammalian arteries and its failure at low temperatures.
J. Physiol. (London) 174, 184-205 (1964)
138. KEATINGE, W.R.:
Electrical and mechanical responses of the vascular smooth muscle to vasodilator agents and vasoactive polypeptides.
Circ. Res. 17, 641-649 (1966)
139. KEATINGE, W.R.:
Blood vessels.
In: British Medical Bulletin Vol. 35, No. 3, pp. 249-254 (1979)
140. KEATINGE, W.R.:
Electrical and mechanical responses of arteries to stimulation of sympathetic nerves.
J. Physiol. (London) 185, 701-715 (1966)
141. KHRAIBI, A.A., R.A. NORMAN, D.J. DZIELAK:
Chronic immunosuppression attenuates hypertension in Okamoto spontaneously hypertensive rat.
Am. J. Physiol. 247 (Heart Circ. Physiol. 16): H722-H726 (1984)
142. KIKTA, D.C., M.J. FREGLEY:
Effect of in vitro administration of Captopril on vascular reactivity of rat aorta.
Hypertension 4, 118-124 (1982)
143. KÖLLING, K.:
Die Bedeutung der Na-Ca-Interaktion für die Spontanaktivität der isolierten Taenia coli des Meerschweinchens bei kritischer Betrachtung der extrazellulären Ableittechnik.
Habilitationsschrift, LMU München (1983)
144. KÜGELGEN, A. von:
Über das Verhältnis von Ringmuskulatur und Innendruck in den menschlichen großen Venen.
Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat. 43, 168-183 (1955)

145. KURIJAMA, H.:
Excitation-contraction coupling in various visceral smooth muscles.
In: Smooth Muscle - an Assessment of Current Knowledge, ed. by
E. Bülbring, A.F. Brading, A.W. Jones and T. Tomita, by E. Arnold
Ltd., London (1982)
146. KURIJAMA, H., H. SUZUKI:
The effects of acetylcholine on the membrane and contractile properties
of smooth muscle cells of the rabbit superior mesenteric artery.
Br. J. Pharmacol. 64, 493-501 (1978)
147. KWAN, C.-Y., E.E. DANIEL:
Calcium transport by plasma membrane vesicles isolated from vascular
smooth muscle of normal and hypertensive rats. In: Vasodilation, ed.
by P.M. Vanhoutte and I. Leusen, Raven Press, New York (1981)
148. LANGER, S.Z.:
Presynaptic regulation of catecholamine release.
Biochem. Pharmacol. 23, 1793-1800 (1974)
149. LEE, R.M.K.W., R.F. GARFIELD, J.B. FORREST, E.E. DANIEL:
Morphometric studies of structural changes in the mesenteric blood ves-
sels of SHR-rats.
Blood Vessels 20, 57-71 (1983)
150. LJUNG, B., L. STAGE:
Adrenergic excitatory influences on initiation and conduction of electri-
cal activity in the rat portal vein.
Acta. Physiol. Scand. 80, 131-141 (1970)
151. LLAURADO, J.G., J.A. MADDEN:
Sodium kinetics in aorta of spontaneously hypertensive rats.
J. Appl. Physiol. 39, 868-872 (1975)
152. LOH, D. von:
The effect of adrenergic drugs on spontaneously active vascular smooth
muscle studies by long-term intracellular recording of membrane potential.
Angiologica 8, 144-155 (16-17) (1971)
153. LOH, D. von:
Untersuchungen zur Acetylcholin-Wirkung auf die Vena portae des Meer-
schweinchens.
Pflügers Arch. 330, 90-98 (1971)
154. MACEDO, T.R.A., F. TEIXEIRA, C.A.F. RIBEIRO:
The role of calcium in the relaxant effect of dopamine.
Blood Vessels 21, p. 140 (1983)
155. MANGEL, A.W., D.O. NELSON, J.L. RABOVSKY:
Depolarization-induced contractile activity of smooth muscle in cal-
cium-free solution.
Amer. J. Physiol. 242 (Cell Physiol. 11): C36-C40 (1982)

156. MANTEL, R., C.A. TAQUINI, E.A. SAVINO:
Effects of adrenaline, angiotensine, and calcium on spontaneously active and potassium depolarized rat portal veins.
Arch. Intern. Physiol. et Biochimie 83, 211-219 (1983)
157. MC GIFF, J.C., C.P. QUILLEY:
The rat with spontaneous genetic hypertension is not a suitable model of human essential hypertension.
Circ. Res. Vol. 48, No. 4 (1981)
158. Mc GREGOR, D.D., F.H. SMIRK:
Vascular responses in mesenteric arteries from genetic and renal hypertensive rats.
Amer. J. Physiol. 214, No. 6, 1429-1433 (1968)
159. MEY, J. de, P.M. VANHOUTTE:
Uneven distribution of postjunctional α_1 - α_2 -like adrenoceptors in canine arterial and venous smooth muscle.
Circ. Res. 48, 875-884 (1981)
160. MOTULSKY, H.J., M.D. SNAVELY, R.J. JUGHES, P.A. INSEL:
Interaction of verapamil and other calcium-channel blockers with α_1 - and α_2 -adrenergic receptors.
Circ. Res. 52, 226-231 (1983)
161. MULVANY, M.J., P.K. HANSEN, C. AALKJAER:
Direct evidence that the greater contractility of resistance vessels in SHR rats is associated with a narrowed lumen, a thickened media and an increased number of smooth muscle cell layers.
Circ. Res. 43, No. 6, 854-864 (1978)
163. MULVANY, M.J., W. HALPERN:
Contractile properties of small arterial resistance vessels in SHR and normotensive rats.
Circ. Res. 41, 19-26 (1977)
164. MULVANY, M.J., LJUNG, B.:
Contractile and morphological properties of the portal vein in SHR and WKY rats.
Blood Vessels 17, 202-215 (1980)
165. MULVANY, M.J., N. NYBORG:
An increased calcium sensitivity of mesenteric resistance vessels in young and adult spontaneously hypertensive rats.
Brit. J. Pharmacol. 71, 585-596 (1980)
166. MULVANY, M.J., N. NYBORG, H. NILSSON:
Effect of sodium-potassium dependent ATPase inhibition on noradrenalin-activated calcium-sensitivity of mesenteric resistance vessels in adult SHR rats.
Clin. Sc. Mol. Med. 59, 203s-205s (1980b)
167. MULVANY, M.J., D.M. WARSHAW:
The anatomical location of the series elastic component in rat vascular smooth muscle.
J. Physiol. 314, 321-330 (1981)

168. MURAKAMI, N., A. NIWA, Y. YOSHIMURA, T. TAHRI, Y. FUJII, A. SUZUKI:
Effects of vasodilator agents and of calcium-decreased media on the responses to vasoconstrictor agents in isolated portal vein from spontaneously hypertensive rats. In: Hypertensive Mechanisms, ed. by W. Rascher, D. Clough, D. Ganten, Heidelberg, 764-768, Schattauer, Stuttgart (1981)
169. MURPHY, R.A.:
Structural properties in the myofilaments and regulation of contraction in vertebrate smooth muscle.
Fed. Proc. 35, 1302-1306 (1976)
170. MURPHY, R.A.:
Contractile systems function in mammalian smooth muscle.
Blood Vessels 13, 1-23 (1976)
171. NAKAJIMA, A., L. HORN:
Electrical activity of single vascular smooth muscle fibers.
Amer. J. Physiol. 213, 25-30 (1967)
172. NAYLER, W.G., P. POOLE-WILSON:
Calcium antagonists: Definition and mode of action.
Basis Res. Cardiol. 76, 1-15 (1981)
173. NILSSON, H., B. FOLKOW:
Structurally reduced compliance of the venous capacitance vessels in SHR rats.
Acta Physiol. Scand. 110, 215-217 (1980)
174. NOON, J.P., P.J. RICE, R.J. BALDESSARINI:
Calcium leakage as a cause of the high resting tension in vascular smooth muscle from the spontaneously hypertensive rat.
Proc. Nat. Acad. Sci. USA 75, 1605-1607 (1978)
175. NORDBERG, C., B. JOHANSSON:
The ratio between thickness of media and internal radius in cerebral, mesenteric and renal arterial vessels in SHR.
Clin. Science 57, 27s-29s (1979)
176. OKAMOTO, K., K. AOKI:
Development of a strain of spontaneously hypertensive rats.
Japanese Circ. Journal Vol. 27, 282-293 (1963)
177. OOSHIMA, A., G.C. FULLER; G.S. CARDINALE, S. SPECTOR, S. UNDENFRIED:
Increased collagen synthesis in blood vessels of hypertensive rats and its reversal by antihypertensive agents.
Proc. Nat. Acad. Sci., U.S.A. 71, 3019-3023 (1974)
178. OWENS, G.K., SCHWARTZ, S.M.:
Alterations in vascular smooth muscle mass in the SHR rat.
Role of cellular hypertrophy, hyperploidy and hyperplasy.
Circ. Res. 51, 280-289 (1982)

179. PANG, C.C.Y., M.C. SUTTER:
Differential effects of D 600 on contractile response of aorta and portal vein from SHR.
Blood Vessels 18, 120-127 (1981)
180. PANG, C.C.Y., M.C. SUTTER:
Hydralazine prevents changes in the contractile response of aortic but not portal vein strips in hypertensive rats.
Blood Vessels 17, 293-301 (1980)
181. PEGRAM, B.L., B. LJUNG:
Neuroeffector function of isolated portal vein from SHR and WKY rats: dependence on external calcium-concentration.
Blood Vessels 18, 88-89 (1981)
182. PEIPER, U., M. EHL, U. JOHNSON, R. LAVEN:
Force velocity relations in vascular smooth muscle.
Pflügers Arch. 364, 135-141 (1976)
183. PEIPER, U., E. SCHMIDT, R. LAVEN, L. GRIEBEL:
Length tension relationship in resting and activated vascular smooth muscle fibres.
Pflügers Arch. 340, 113-122 (1973)
184. PFEFFER, M.A., E.D. FRÖHLICH:
Hemodynamic and myocardial function in young and old normotensive and spontaneously hypertensive rats.
Circ. Res. 32/33, Suppl. I: 28-38 (1973)
185. REISINGER, H.J.:
Die mechanische Spontanaktivität der isolierten Vena portae normotensiver und spontan hypertensiver Ratten: Effekte von Inkubationsbedingungen und einigen mit den Calciumionen interferierenden bzw. anderweitig vasodilatorisch wirksamen Pharmaka.
Vet. Med. Diss., München (1983)
186. REUTER, H., M.P. BLAUSTEIN, G. HAEUSLER:
Na-Ca-exchange and tension development in arterial smooth muscle.
Phil. Trans. Roy. Soc. London, Ser. B, Biol. Sci. 265, 87-94 (1973)
187. REUTER, H., N. SEITZ:
The dependence of calcium efflux from cardiac muscle on temperature and external ion composition.
J. Physiol. (London) 195, 451-470 (1968)
188. RICHTER, K.:
Allgemeine Elektrophysiologie.
Fischer (Stuttgart - New York) (1979)
189. RICKSTEN, S.E., T. YAO, P. THOREN:
Peripheral and central vascular compliances in conscious normotensive and SHR rats.
Acta Physiol. Scand. 112, 169-177 (1981)

190. RIEMER, J., F. DÖRFLER, C.J. MAYER, G. ULBRECHT:
Determination of membrane potential in smooth muscle cells using microelectrodes with reduced tip potential.
Pflügers Arch. 349, 267-275 (1974)
191. RODDIE, I.C.:
The transmembrane potential changes associated with smooth muscle activity in turtle arteries and veins.
J. Physiol. (London) 163, 138-150 (1962)
192. ROSS, R.:
The smooth muscle cell. II. Growth of smooth muscle in culture and formation of elastic fibres.
J. Cell Biol. 50, 172-186 (1971)
193. RUEGG, J.C., K. MEISHERI, G. PFITZER, G. ZEUGNER:
Skinned coronary smooth muscle: calmodulin, calcium antagonists and cyclo AMP influence contractility.
Basis Res. Cardiol. 78, 462-471 (1983)
194. RUEGG, J.C., R.J. PAUL:
Vascular smooth muscle: calmodulin and cyclic AMP-dependent protein kinase alter calcium sensitivity in porcine carotid skinned fibres.
Circ. Res. 50, 394-399 (1982)
195. SAIDA, K., C. van BREEMEN:
Characteristics of the norepinephrine-sensitive Ca^{++} -store in vascular smooth muscle.
Blood Vessels 21, 43-52 (1984)
196. SAIDA, K., C. van BREEMEN:
A possible Ca^{++} -induced Ca^{++} -release mechanism mediated by norepinephrine in vascular smooth muscle.
Pflügers Arch. 397, 166-167 (1983)
197. SAIDA, K., C. van BREEMEN:
Inhibitory effect of diltiazem on intracellular calcium-release in vascular smooth muscle.
Blood Vessels 20, 105-108 (1983)
198. SANDS, H., D. SINCLAIR, J. MASCALI:
Cyclic AMP and protein kinase in the SHR aorta and tissue cultured aortic smooth muscle cells.
Blood Vessels 13, 361-373 (1976)
199. SCHULZ, J.C., D.P. WESTFALL:
A Pharmacological analysis of the α -adrenoceptor antagonism by Prazosin in arteries and veins.
Blood Vessels 19, No. 2, 79-88 (1982)

200. SCHWARZ, H.:
Die mechanische Spontanaktivität der isolierten Vena portae des Meer-schweinchens: Effekte von Inkubationsbedingungen und einigen mit den Calciumionen interferierenden Pharmaka.
Vet. Med. Diss., München (1982)
201. SHEYS, E.M., R.D. GREEN:
A quantitative study of alpha-adrenergic receptors in the spleen and aorta of the rabbit.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 180, 317-325 (1972)
202. SHIBATA, S., M. KUCHII, K. KURAHASHI:
A possible etiology of contractility impairment of vascular smooth muscle from SHR.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 185, 279-289 (1975)
203. SHUBA, M.F., A.V. GURKOVSKAJA, A.V. KLEVETZ:
Mechanisms of excitatory and inhibitory actions of catecholamines on the membrane of smooth muscle cells. In: Physiology of Smooth Muscle, pp. 347-355, ed. by E. Bülbiring, M.F. Shuba, Raven Press, New York (1976)
204. SITRIN, M.D., D.F. BOHR:
Ca and Na interaction in vascular smooth muscle contraction.
Amer. J. Physiol. 220, 1124-1128 (1971)
205. SMITH, F.M., G.H. MILLER, V.C. GRABER:
The action of adrenaline and acetylcholine on the coronary arteries of the rabbit.
Amer. J. Physiol. 77, 1-7 (1926)
206. SOBIESZEK, A.:
Myosin-linked calcium regulation in vertebrate smooth muscle.
J. Mol. Biol. 102, 75-92 (1976)
207. SOMLYO, A.P., C.E. DEVINE, A.V. SOMLYO, S.R. NORTH:
Sarcoplasmic reticulum and the temperature dependant contraction of smooth muscle in calcium-free solutions.
J. Cell Biol. 51, 722 (1971)
208. SOMLYO, A.P., R.E. GARFIELD, S. CHACKO, A.V. SOMLYO:
Golgi organelles response to the antibiotic X 537 A.
J. Cell Biol. 66, 425-443 (1975)
209. SOMLYO, A.P., A.V. SOMLYO:
Vascular smooth muscle. II. Pharmacology of normal and hypertensive vessels.
Pharmacological Reviews, Vol. 22, No. 2, 270-272 (1970)
210. SOMLYO, A.P., A.V. SOMLYO:
Ultrastructural aspects of activation and contraction of vascular smooth muscle.
Fed. Proc. 35, 1287-1293 (1976)

211. SOMLYO, A.P., A.V. SOMLYO:
Vascular smooth muscle. Normale structure, pathology, biochemistry and biophysics.
Pharmacol. Rev. 20, 197-272 (1968)
212. SOMLYO, A.P., A.V. SOMLYO:
Ultrastructure of smooth muscle.
In: Pharmacology, Vol. 3, ed. by E.E. Daniel, D.M. Paton, Plenum Press, New York, 3-45 (1975)
213. SOMLYO, A.P., A.V. SOMLYO:
Vascular smooth muscle: Normal structure, pathology, biochemistry and biophysics.
Pharmacol. Rev. 20, 197-272 (1968)
214. SOMLYO, A.P., A.V. SOMLYO, F.T. ASHTON, J. VALLIERES:
Vertebrate smooth muscle: Ultrastructure and function. Cold Spring Harbor Conference on Cell Proliferation, Vol. 3, Cell Motility, pp. 165-183, ed. by R. Goldman, T. Pollard and J. Rosenbaum (1976)
215. SOMLYO, A.P., A.V. SOMLYO, C.E. DEVINE; P.D. PETERS, T.A. HALL:
Electron microscopy and electron probe analysis of mitochondrial cation accumulation in smooth muscle.
J. Cell Biol. 61, 723-742 (1974)
216. SOMLYO, A.P., A.V. SOMLYO, C.E. DEVINE, R.V. RICE:
Aggregation of thick filaments into ribbons in mammalian smooth muscle.
Nature New Biol. 231, 243-246 (1971)
217. SOMLYO, A.P., A.V. SOMLYO, H. SHUMAN, M. ENDO:
Calcium and monovalent ions in smooth muscle.
Fed. Proc. 41, 2883-2890 (1982)
218. SOMLYO, A.P., A.V. SOMLYO, H. SHUMAN, B. SLOANE, A. SCARPA:
Electron probe analysis of calcium compartments in cryo sections of smooth and striated muscles.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 307, 523-544 (1978)
219. SOMLYO, A.V.:
Ultrastructure of vascular smooth muscle. In: Handbook of physiology, sect. 2, Vol. II, Vascular smooth muscle. Edited by D.F. Bohr, A.P. Somlyo, H.V. Sparks, Am., Physiol. Soc., Bethesda, Maryland, pp. 33-67 (1980)
220. SOMLYO, A.V., A.P. SOMLYO:
Electromechanical and pharmacomechanical coupling in vascular smooth muscle.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 159, 129-145 (1968)
221. SOMLYO, A.V., A.P. SOMLYO:
Recent studies on mitochondria, golgi apparatus and the organization of the contractile apparatus in vascular smooth muscle.
INSERM 50, 381-398 (1975)

222. SOMLYO, A.V., P. VINALL, A.P. SOMLYO:
Excitation-contraction coupling and electrical event in two types of vascular smooth muscle.
Microvasc. Res. 1, 354-373 (1969)
223. STEKIEL, W.J., S.J. CONTNEY, J.H. LOMBARD, D.R. HARDER:
Response of venous membrane potentials to Ca-blockade in spontaneous hypertension.
Hypertension 5, Suppl. 1, 164-69 (1983)
224. STJÄRNE, L.:
Basic mechanisms and local feedback control of secretion of adrenergic and cholinergic neurotransmitters. In: *Handbook of Psychopharmacology*, ed. by L.L. Iverson, S.D. Iverson and S.H. Snyder, New York: Plenum 1976, Vol. 6, pp. 179-233
225. STRUBELT, O., E. PRAEL:
Pharmakologische Wirkungen auf die Kontraktionsfrequenz der isolierten Rattenpfortader.
Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie 198, No.2, 277-291 (1972)
226. SU, C., J.A. BEVAN:
Release of [^3H]NA from vasoconstrictor nerves.
J. Pharmacol. 19, 625-626 (1967)
227. SU, C., R.D. BEVAN, S.P. DUCKLES, J.A. BEVAN:
Functional studies of the small pulmonary arteries.
Microvasc. Res. 15, 37-44 (1978)
228. SUTTER, M.C., B. LJUNG:
Contractility, muscle mass and agonist sensitivity of isolated portal veins from normo- and hypertensive rats.
Acta Physiol. Scand. 99, 484-495 (1977)
229. SUZUKI, A., T. YANAGAWA, T. TAJIRI:
Effects of smooth muscle relaxants on the tonus and on the actions of contractile agents in isolated aorta of SHRSP.
Jpn. Heart J. 20, Suppl. 1, 219-221 (1979)
230. TODD, M.E., S.M. FRIEDMAN:
The ultrastructure of peripheral arteries during the development of DOCA hypertension in the rat.
Z. Zellforsch. mikrosk. Anat. 128, 538-554 (1972)
231. TOMITA, T.:
Electrical properties of mammalian smooth muscle. In: *Smooth muscle*, ed. by E. Bülbbring et al. Edward Arnold (Publishers) Ltd., London, 197-243 (1970)
232. TRINER, L., G. NAHAS, Y. VULLIEMOZ:
Cyclic AMP and smooth muscle function: In: *Annals of the New York Academy of Sciences*, Vol. 185, pp. 458-476 (1971)

233. TRINER, L., Y. VULLIEMOZ, M. VEROSKY:
Cyclic adenosine monophosphate and vascular reactivity in SHR.
Biochem. Pharmacol. Vol. 24, 745-746, Pergamon Press (1975)
234. TRIPPODO, N.C., E.D. FRÖHLICH:
Similarities of genetic (spontaneous) hypertension in man and rat.
Circ. Res. Vol. 48, 309-319 (1981)
235. UVELIUS, B., A. ARNER, B. JOHANSSON:
Structural and mechanical alterations in hypertrophic venous smooth muscle.
Acta Physiol. Scand. 112/1, 463-471 (1981)
236. UVELIUS, B., B. JOHANSSON:
Relation between extracellular potassium ion concentration and contraction force after abolition of spike discharge in isolated rat portal vein.
Blood Vessels 11, 120-127 (1974)
237. VANHOUTTE, P.M.:
Calcium-entry blockers and vascular smooth muscle.
Circulation Vol. 65, Suppl. I, I11-I19 (1983)
238. VANHOUTTE, P.M., R.R. LORENZ:
Effect of temperature on reactivity of saphenous, mesenteric and femoral veins of the dog.
Amer. J. Physiol. 218, 1746-1750 (1970)
239. VOTH, D., M. AGSTEN, R. SCHIPP, H. LUBCKE:
Untersuchungen zur Wirkung von Angiotensin II auf einen autorhythmischen glatten Gefäßmuskel (Pfortader der Ratte).
Arch. Kreislaufforsch. 65, 41-57 (1971)
240. WAHLSTRÖM, B.A.:
Effects of noradrenaline on ionic contents and ^{42}K and ^{30}Cl fluxes in the rat portal vein.
Proc. Physiol. Soc., J. Physiol. (London) 226, 63-64 (1972)
241. WAHLSTRÖM, B.A., B. SVENNERHOLM:
Potentiation and inhibition of noradrenaline-induced contractions of the rat portal vein in anion-substituted solutions.
Acta Physiol. Scand. 92, 404-411 (1974)
242. WARSHAW, D.M., M.J. MULVANY, W. HALPERN:
Mechanical and morphological properties of arterial resistance vessels in young and old SHR rats.
Circ. Res. 45, 250-259 (1979)
243. WARSHAW, D.M., D.T. ROOT, W. HALPERN:
Effects of antihypertensive drug therapy on the morphology and mechanics of resistance arteries from SHR rats.
Blood Vessels 17, 257-270 (1980)
244. WEBB, R.C., C.R. BHALLA:
Altered calcium sequestration by subcellular fractions of vascular smooth muscle from SHR.
J. Mol. Cell Cardiol. 8, 651-661 (1976)

245. WEBB, R.C., D.F. BOHR:
Potassium-induced relaxation as an indicator of $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -ATPase activity in vascular smooth muscle.
Blood Vessels 15, 198-207 (1978)
246. WEBB, R.C., D.F. BOHR:
Regulation of vascular tone, molecular mechanisms.
Prog. Cardiovasc. Dis. 24, 213-242 (1981)
247. WEBB, C.R., D.E. BOHR:
Relaxation of vascular smooth muscle by isoproterenol and dibutyryl-cyclic-AMP and theophyllin.
J. Pharmacol. Exp. Ther. Vol. 217, No. 1, pp. 26-35 (1981)
248. WEBB, C.R., P.M. VANHOUTTE, D.F. BOHR:
Adrenergic neurotransmission in vascular smooth muscle from spontaneously hypertensive rats.
Hypertension 3, 93-103 (1981)
249. WEBB, C.R., P.M. VANHOUTTE:
Sensitivity to norepinephrine in isolated tail arteries from SHR.
Clin. Science 57, 31s-33s (1979)
250. WEBB, R.C., P.M. VANHOUTTE:
Cocaine and contractile responses of vascular smooth muscle from SHR.
Arch. Int. Pharmacodyn. 253, 241-256 (1981)
251. WEI, J.W., R.A. JANIS, E.E. DANIEL:
Studies on subcellular fractions from mesenteric arteries of spontaneously hypertensive rats: alterations in both calcium uptake and enzyme activation.
Blood Vessels 13, 293-38 (1976a)
252. WEI, J.W., R.A. JANIS, E.E. DANIEL:
Alterations in calcium transport and binding by the plasma membrane of mesenteric arteries from SHR rats.
Blood Vessels 14, 55-64 (1977)
253. WHALL, C.W., R.J. HAVLIK, W. HALPERN, D.F. BOHR:
Potassium depolarization of adrenergic varicosities in resistance arteries from SHR and WKY rats.
Blood Vessels 20, 23-33 (1983)
254. WHALL, W.C., M.W. MYERS, W. HALPERN:
Norepinephrine sensitivity tension development and neuronal uptake in resistance arteries from spontaneously hypertensive rats and normotensive rats.
Blood Vessels 17, 1-15 (1980)
255. WIEDERHIELM, C.A.:
Effects of temperature and transmural pressure on contractile activity of vascular smooth muscle.
Bibl. Anat. 9, 321-327 (1967)

256. WIKBERG, J.:
The pharmacological classification of adrenergic α_1 - and α_2 -receptors and their mechanisms of action.
Acta Physiol. Scand. (Suppl.) 468, 1-69 (1979)
257. WOLINSKY, H.:
Response of the rat aortic media to hypertension.
Circ. Res. 26, 507-522 (1970)
258. YAMASHITA, K., T. TAKAGI, K. HOTTA:
Mobilization of cellular calcium and contraction-relaxation of vascular smooth muscle.
Jap. J. Physiol. 27, 551-564 (1977)
259. YAMORI, Y.
Environmental influences on the development of hypertensive vascular diseases in SHR and related models, and their relation to human disease. In: M. Worcel, J.P. Bonvalet, S.Z. Langer, J. Menard, J. Sassard (eds.): *New Trends in Arterial Hypertension. INSERM Symposium No. 17*, pp. 305-320. Elsevier/North-Holland, Biomedical Press, Amsterdam (1981)
260. ZIDEK, W., H. VETTER, H. LASSE:
Intracellular mono- and divalent cations in SHR-rats of the Münster strain. In: *Hypertensive Mechanisms*, ed. by W. Rascher, D. Clough, D. Ganten, Heidelberg, 317-323, Schattauer, Stuttgart (1981)
261. ZINNHOBLER, K.H.:
Der Einfluß der Lokalanaesthetika und der extrazellulären Calcium-Konzentration auf die Kontraktilität der V. portae.
Med. Diss., München (1981)

DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Dr. Dr. med. vet. habil. Kölling für die Anregung zu dieser Arbeit und für die jederzeit gewährte großzügige Unterstützung bei deren Durchführung.

Ferner danke ich Herrn Prof. Dr. M. Merckenschlager und Herrn Prof. Dr. Riemer für die Durchsicht der Arbeit und die wohlwollende Beratung.

Dem Physiologischen Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München (Vorstand: Prof. Dr. G. ten Bruggencate) danke ich für die technische Unterstützung bei der Fertigstellung der Arbeit.

LEBENS LAUF

Am 9. März 1958 wurde ich als Tochter des Technischen Angestellten Ernst Kuhlen und seiner Ehefrau Christel, geb. Bückmann, in Mönchengladbach geboren.

In den Jahren 1964 bis 1967 besuchte ich die Volksschule Windberg in Mönchengladbach. Im September 1967 trat ich in das Städt. Gymnasium an der Balderichstraße in Mönchengladbach ein und legte dort im Jahre 1976 das Abitur ab.

Im Wintersemester 1976/77 nahm ich das Studium der Tiermedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München auf. Nach Abschluß des Staatsexamens im Mai 1982 wurde mir im Juli 1982 die Approbation als Tierärztin erteilt. Im Herbst 1982 begann ich mit den Untersuchungen zu der vorliegenden Dissertation.

